Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Rolf Grüter
aus Rheydt

Bonn 1980

Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Rolf Grüter
aus Rheydt

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv. Doz. Dr. med. M. Siedek
2. Gutachter: Priv. Doz. Dr. med. H. Wuttke

Tag der mündlichen Prüfung: 7.2.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Chirurgischen Klinik der Rheinischen
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. F. Stelzner

Druck: R. Schwarzbold, Witterschlick

Herrn Priv. Doz. Dr. med. M. Siedek danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung bei der Arbeit.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546501_0028

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I	Einleitung	7
II	Epidemiologie	8
III	Stadieneinteilung	14
IV	Diagnostik	19
V	Therapie	31
VI	Eigene Untersuchungen	71
VII	Diskussion	85
VIII	Zusammenfassung	89
IX	Literaturverzeichnis	92
	Lebenslauf	

ABKÜRZUNGEN

Abb.	Abbildung
CA.	Karzinom
d. h.	das heißt
evtl.	eventuell
5 J. Ü.	Fünfjahresüberleben
i. v.	intravenös
LK.	Lymphknoten
o. a.	oben angegeben
o. g.	oben genannt
Op.	Operation
Pat.	Patientin(nen)
Tbl.	Tabelle
TE.	Tumorexstirpation

I. Einleitung

Im Gegensatz zu vielen anderen Malignomen bestehen in der Diagnostik und Therapie des Mamma-Karzinoms noch keine einheitlichen Richtlinien. Die jahrelangen, nahezu konstanten Behandlungsergebnisse führten zu einer vermehrten Entwicklung von diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen.

In der vorliegenden Arbeit wird auf die heute gebräuchlichsten Untersuchungs- und Behandlungsmethoden eingegangen. Die eigenen Untersuchungen am Krankengut der chirurgischen Universitätsklinik Bonn berücksichtigen in erster Linie die operative Therapie. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse werden mit denen der Literatur verglichen.

II. Epidemiologie

Zu den häufigsten bösartigen Tumoren in den westlichen Ländern gehört das Mamma-Karzinom der Frau. Statistiken der letzten Jahre lassen sowohl ein Ansteigen der Morbidität als auch der Mortalität erkennen. (85; 123; 128; 178; 187; 211; 232)

1972 starben in der Bundesrepublik Deutschland 10580 Frauen an einem Mamma-Karzinom, mehr als je zuvor in einem anderen Jahr. Diese Zahl entspricht 15 % aller Krebssterbefälle, die auf das weibliche Geschlecht entfallen. Damit liegt das Mamma-Karzinom zur Zeit gemeinsam mit den bösartigen Tumoren des Dick- und Mastdarms, die ebenfalls 15 % erreichen, an der Spitze der weiblichen Krebstodesfälle, dicht gefolgt vom Magen-Karzinom mit 14 %, das damit erstmals nicht mehr die höchste Mortalität aufzuweisen hat.

Die Zunahme der Sterblichkeit an Brustdrüsenkrebs, der im Vergleich mit den anderen weiblichen bösartigen Geschwulstkrankheiten als einziger eine ansteigende Tendenz erkennen läßt, ist nicht allein mit dem ständig wachsenden Anteil der älteren Frauen an der Gesamtbevölkerung zu erklären. (127)

Anhand der Hamburger Landesstatistik stellten Sachs und Maass fest, daß sich die Mortalitätszunahme an Brustdrüsenkrebs im wesentlichen auf 2 Altersgruppen, nämlich die der 5o- bis 6o-jährigen und die der über 8o Jahre alten Frauen beschränkt. (174)

Heute ist die Frau in ihrem mittleren Alter durch das frühe Auftreten von Brust- und Gebärmutterkrebs wesentlich mehr gefährdet, an diesem Tumor zu sterben, als der Mann, bei dem die bösartigen Neubildungen vorwiegend das hohe Alter bevorzugen. So lag im Jahre 1972 von allen zwischen dem 45. und

55. Lebensjahr verstorbenen Frauen in 41 % eine Krebserkrankung als Todesursache zugrunde, während bei den Männern der gleichen Altersgruppe dies nur bei 21 % zutraf. (128)

Man schätzt, daß in der Bundesrepublik gegenwärtig etwa 160 000 an Brustkrebs operierte Frauen leben und daß jährlich mit ca. 15 000 bis 20 000 Neuerkrankungen gerechnet werden muß. (157) Dabei ist eine relative Zunahme in den jüngeren Altersgruppen auffällig. Möglicherweise ist dies jedoch auch ein Ausdruck der in den letzten Jahren ständig mehr ins Gewicht fallenden und durchgeführten Vorsorgeuntersuchungen.

Ähnliche Zahlen gelten auch für die übrigen westlichen industrialisierten Länder. Im Gegensatz dazu spielt das Mamma-Karzinom in anderen Ländern, wie z.B. Indien und Japan, nur eine untergeordnete Rolle. Neben diesem Hinweis auf einen evtl. genetischen Faktor bei der Entstehung des Mamma-Karzinoms, lassen die epidemiologischen Studien auch eine familiäre Disposition erkennen. O. Mühlbock vom Amsterdamer Het Nederlands Kanker Instituut kam nach eigenen Beobachtungen zu der Feststellung, daß Schwestern von Frauen mit einem Mamma-Karzinom unter einem zweieinfach größeren Brustkrebsrisiko stehen als Frauen, in deren Familien keine Mamma-Karzinome aufgetreten sind. (235) Andere Autoren führen einen Risikofaktor von nur zwei an. (85; 132)

Soziale Einflüsse haben entgegen früheren Ansichten wohl keine bestimmende ätiologische Bedeutung. Snell und Graham konnten nach Auswertung von 352 Fällen keinen Zusammenhang zwischen dem

Entstehen von Brustkrebs und sozialen Traumen, wie Milieu o.ä. aufdecken. (195)

Umstritten ist auch die Bedeutung des Stillens im Hinblick auf eine evtl. Mamma-Karzinom-Entstehung. Während bei uns die Muttermilch immer mehr von der Flaschennahrung verdrängt wird und bei Frauen, die ihre Kinder noch stillen, die Stilltätigkeit immer weiter verkürzt wird, herrschen z.B. bei den Japanerinnen und bei den Eskimo-Frauen, bei Gruppen also mit einer niedrigen Mamma-Karzinomrate, noch lange Stillzeiten. (118; 132; 138) Es ist jedoch verfrüht, dem langen Stillen eine protektive Wirkung zuzuschreiben, denn dafür müßtensich auch in unseren Populationen signifikante Unterschiede zwischen Kontrollgruppen und an Mamma-Karzinom erkrankten Frauen ergeben.

Auf der Suche nach anderen Risikofaktoren des Brustdrüsenkrebses fand Wynder, der annimmt, daß ca 5o % aller Krebserkrankungen bei der weiblichen Bevölkerung der westlichen Welt durch Ernährungsfaktoren beeinflußt werden, eine positive Korrelation zwischen der Nahrungsfettaufnahme und dem Auftreten von Brustkrebs. (229)

In den Niederlanden fand De Waard, daß eine Beziehung zwischen Brustkrebs, Größe und Übergewicht besteht. (48) Wahrscheinlich übt die Ernährung einen gewissen Einfluß auf den weiblichen Hormonhaushalt aus. (229)

Dem endokrinologischen Faktor bei der Entstehung oder beim Wachstum des Mamma-Karzinoms gebührt sicherlich mit die größte Aufmerksamkeit. So ist heute praktisch nur die Frau, die im Gegensatz zum Mann eine entwickelte und hormonal abhängige Brustdrüse besitzt, karzinomgefährdet. 10580 Patientinnen, die 1972 an Mamma-Karzinomen starben, stehen nur 1o2 Männer gegenüber. (128) Ähnliche Verhältnisse dürften auch für die Morbidität gelten. Alle bisher bekannten, in einer Vielfalt von epidemiologischen

Untersuchungen immer wieder erwähnten Brustkrebsrisiken, weisen auf einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen Endokrinum und Mamma-Karzinom hin. So gelten Frauen als besonders gefährdet, die

1) mehrere Aborte hatten,
2) erstmals vor dem 18. Lebensjahr schwanger wurden,
3) erstmals nach dem 30. Lebensjahr schwanger wurden,
4) einen frühen Eintritt der Menarche und eine späte Menopause, damit eine lange Dauer der Geschlechtsreife hatten,
5) an einer gutartigen, mit atypischen Proliferationen einhergehenden Erkrankung der Brust leiden.

Auf dem 1974 in München stattgefundenen Krebskongreß wurden weder die Kinderzahl, noch die Stilltätigkeit als mögliches cancerogenes Risiko angesehen.

Staszewski betont besonders den Zusammenhang zwischen dem Alter bei Eintritt der Menarche und dem Auftreten von Brustkrebs. Nach Untersuchung von mehr als 500 Mamma-Karzinom-Patientinnen kam er zu der Feststellung, daß bei späterem Einsetzen der Menarche eine deutlich geringere Mamma-Karzinom-Häufigkeit zu verzeichnen war. Vergleichszahlen aus Japan und Griechenland konnten dies bestätigen. (197)

Dem unterschiedlichen hormonalen Milieu vor und nach dem Klimakterium entsprechend, werden heute von epidemiologischer Seite zwei Gruppen von an Brustkrebs erkrankten Frauen unterschieden.

1) Frauen, bei denen das Mamma-Karzinom vor der Menopause auftritt.
2) Frauen, bei denen das Mamma-Karzinom in der Post-Menopause auftritt. (14; 174; 229)

Analog dazu fanden Sachs und Maass im Hamburger Krankengut auch eine zweigipflige Mortalitätskurve, wobei der erste Gipfel bei den 45 bis 50 Jahre alten Frauen, der zweite im hohen Alter liegt. In beiden Gruppen wird ursächlich eine Störung des hormonalen Gleichgewichtes angenommen. (174) Abbildung 1.

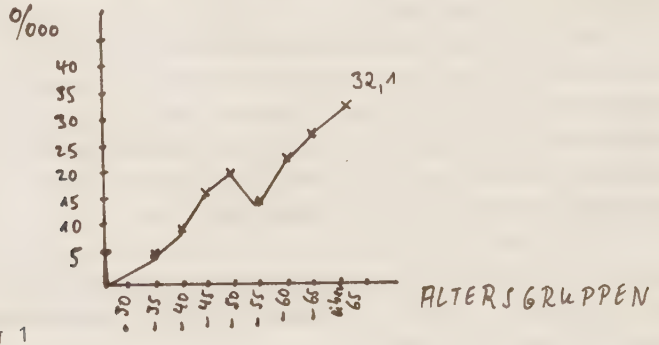

Abbildung 1

Sterblichkeit an Mamma-Karzinom in Hamburg 1960 - 1962.
(nach Maass 1975) aus (138)

Welchen mammotropen Hormonen, den in Ovar und Nebennierenrinde gebildeten Oestrogenen, dem Progesteron oder dem aus dem Hypophysenvorderlappen stammenden Prolaktin, die größte Bedeutung in der Pathogenese des Brustkrebses zukommt, ist bis heute noch nicht geklärt. Die Hormone selbst sind auch nicht als carcinogene Faktoren, sondern nur als kocarcinogene, wie Grundmann sie bezeichnet, zu verstehen. So haben die Oestrogene eine direkte Wirkung auf die Epithelproliferation. Progesteron beeinflußt die Epithelausreifung, während das Prolaktin für die sekretorische Funktion verantwortlich ist. Nur mit diesen Substanzen läßt sich jedoch im Tierexperiment keine Canceresierung des Mammagewebes erreichen. (85) Dies ist nur möglich, wenn zusätzlich ein carcinogener Stoff, wie z.B. Dimethylbenzanthracen, den Tieren injiziert wird.

Auch die exogene Hormonzufuhr in Form von Ovulationshemmern liefert keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko. (211) Vessey und Mitarbeiter schreiben der Kontrazeptivagabe sogar eine gewisse Schutzwirkung zu. (15)

Morphologische, immunologische und biochemische Untersuchungen während der letzten Jahre ließen das Vorhandensein eines Mäusemammatumorvirus und eines Affenmammatumorvirus erkennen. Eine virale Ätiologie des menschlichen Mamma-Karzinoms ist bis heute noch nicht bewiesen, auch wenn einige Ergebnisse der Virusforschung einen Zusammenhang von Virusbefall und Brustkrebs erahnen lassen. (49; 138)

III. Stadieneinteilung der Mamma-Karzinome

Die Forderung nach einer standardisierten Behandlung des Mamma-Karzinoms setzt eine einheitliche Nomenklatur für den Ausbreitungsgrad der Brustdrüsengeschwülste voraus. Nur so ist es möglich, retro- und prospektive Studien und Statistiken exakt miteinander zu vergleichen.

Die bei uns bis vor einigen Jahren noch gebräuchliche Stadieneinteilung stammte in ihrer Urform aus dem Jahre 1905 und wurde von dem Stuttgarter Arzt O. Steinthal entwickelt. (198) Diese rein klinische Klassifikation, die anfänglich drei Stadien umfaßte, wurde wegen mangelnder Aussage über Lokalbefund, regionäre und ferne Metastasierung im Laufe der Jahre noch mehrfach modifiziert, blieb jedoch unvollkommen, wie die anfangs in Amerika übliche Columbia-Einteilung, bei der vier Stadien unterschieden wurden.

Allgemein anerkannt und gebräuchlich ist heute das unter Denoix in den Jahren 1943 - 1952 entwickelte und auch von der UICC (Union International Contre le Cancer) empfohlene TNM-System. Dieses gibt Auskunft über den Primärtumor und dessen Beziehung zur Umgebung. Außerdem wird der regionale Lymphknotenbefall je nach Tastbefund, Beweglichkeit und Lokalisation gekennzeichnet und eine evtl. Fernmetastasierung dokumentiert. Tbl. 1 und 2.

Dennoch muß ca. jeder zweite bis dritte präoperativ erhobene Befund nach der chirurgischen Therapie und histologischen Untersuchung der Achsellymphknoten korrigiert werden. (148; 157) Um eine noch genauere Dokumentation durchführen zu können, empfahl der deutschsprachige TNM-Ausschuß die zusätzliche Einführung des sog. Diagnosesicherungsschlüssels, des C-Schlüssels. (155) Tbl. 3.

Tbl. 1 TNM-Klassifikation

T	- Primärtumor
TIS	- Präinvasives Karzinom (Carcinoma in situ); nicht infiltrierendes intraductales Karzinom oder Morbus Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor.
TO	- Kein Tumor in der Brust nachweisbar.
T 1	- Der Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung 2 cm oder weniger.
T 1a	- Keine Fixierung an der darunter liegenden Pectoralisfaszie und/oder Muskel.
T 1b	- Fixierung an der darunter liegenden Pectoralisfaszie und/oder Muskel.
T 2	- Der Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung mehr als 2 cm, aber unter 5 cm.
T 2a	- Keine Fixierung an der darunter liegenden Pectoralisfaszie und/oder Muskulatur.
T 2b	- Fixierung an der darunter liegenden Pectoralisfaszie und/oder Muskel.
T 3	- Der Tumor mißt in seiner Ausdehnung mehr als 5 cm.
T 3a	- Keine Fixierung an der darunter liegenden Pectoralisfaszie und/oder Muskel.
T 3b	- Fixierung an der darunter liegenden Pectoralisfaszie und/oder Muskel.
T 4	- Tumor jeglicher Größe mit Infiltration in die Brustwand oder Haut.

T 4a - Fixierung an der Brustwand.

T 4b - Mit Armödem, mit Infiltration oder Ulceration der Haut (einschließlich Apfelsinenhaut) oder mit Satellitenmetastasen in der Brust.

T 4c - T 4a und T 4b kombiniert.

N - Regionale Lymphknoten

NO - Keine palpablen, homolateralen, axillären Lymphknoten.

N 1 - Tastbare, bewegliche, homolaterale, axilläre Lymphknoten.

N 1a - Die Lymphknoten werden als nicht befallen betrachtet.

N 1b - Die Lymphknoten werden als befallen betrachtet.

N 2 - Homolaterale, axilläre Lymphknoten, die untereinander oder an andere Strukturen fixiert sind.

N 3 - Homolaterale, supra- oder infraclaviculare Lymphknoten ohne ein bestehendes Armödem.

M - Fernmetastasen.

MO - Keine Fernmetastasen nachweisbar.

M 1 - Fernmetastasen sind vorhanden, einschließlich tumoröser Hautinfiltration außerhalb des Brustdrüsenbereichs.

Tbl. 1 TNM Klassifikation

Nach UICC 1976 aus (210)

Stadium I

T 1a	NO oder N 1a	MO
T 1b	NO oder N 1a	MO

Stadium II

T O	N 1b	MO
T 1a	N 1b	MO
T 1b	N 1b	MO
T 2a	NO oder N 1a	MO
T 2b	NO oder N 1a	MO
T 2a	N 1b	MO
T 2b	N 1b	MO

Stadium III

Jedes T 3	mit jedem N	MO
Jedes T 4	mit jedem N	MO
Jedes T	mit N 2	MO
Jedes T	mit N 3	MO

Stadium IV

Jedes T

Jedes N mit M 1

Tbl. 2 Stadieneinteilung nach dem TNM System

Nach UICC 1976 aus (210)

O - Aussage ohne jede Sicherung (nur Verdacht)

1 - Aussage ohne Anwendung spezieller klinischer Hilfsmittel

2 - Aussage gestützt auf spezielle klinische Hilfsmittel

3 - Aussage gestützt auf Operation, aber ohne histologische Sicherung.

4 - Aussage wie 2, aber erweitert durch einen Probeeingriff mit histologischer Untersuchung.

5 - Aussage gestützt auf Operationsbefund mit histologischer Beurteilung des OP-Präparates.

6 - Aussage gestützt auf Sektionsbefund.

9 - Fehlende Aussage

Tbl. 3 C-Schlüssel zur Ergänzung des TNM Systems

Nach Ott, G., 1972 (156)

Nach Meinung von Kett und Mitarbeitern liefert eine lymphografische Stadieneinteilung des Mamma-Karzinoms wertvollere Daten als eine auf dem subjektiven Palpationsbefund basierende Einteilung nach dem TNM-System oder der Steinthal-Klassifikation. (119) So ist die mammalymphografische Methode geeignet, Lymphmetastasen mit einem Durchmesser von 0,5 cm darzustellen. (zitiert in 119)

IV. Diagnostik

Mamma-Karzinome werden meist zu spät erkannt. Auch heute noch werden zum größten Teil die Veränderungen in der Brust von den erkrankten Patientinnen zuerst entdeckt. (188; 201) Schmerzen, Einziehungen der Haut und Blutungen aus der Mamille gehören jedoch häufig zu den Spätsymptomen einer malignen Brustdrüsenerkrankung. Es gibt keinen Zweifel, daß eine echte Heilung nur dann möglich wird, wenn Frühstadien des Tumors diagnostiziert und der Behandlung rechtzeitig zugeführt werden können. Dies ist nur im Rahmen der in den letzten Jahren vermehrt in Anspruch genommenen Vorsorgeuntersuchungen möglich.

Mit der ältesten klinischen Untersuchungsform, der Inspektion und Palpation läßt sich nur eine Treffsicherheit von etwa 45 % erzielen. (188) Deshalb bedient man sich zusätzlicher physikalischer Untersuchungsmethoden, die ein wesentlich früheres und genaueres Erfassen von bösartigen Tumorerkrankungen möglich machen. Tbl. 4

Röntgenuntersuchungen

1. Mammografie
2. Xeroradiografie
3. Pneumocystografie
4. Galaktografie
5. Isodensmethode
6. Angiografie
   6a. Arteriografie
   6b. Lymphografie

II. Thermografie

1. Infrarot-Thermografie
2. Platten-Thermografie

III. Ultraschalldiagnostik

IV. Diaphanoskopie

V. Isotopendiagnostik

Tbl. 4 Physikalische Untersuchungsmethoden zur Erfassung von Mamma-Karzinomen

Mammografie

Hinter die röntgenologische Diagnostik des Mamma-Karzinoms treten alle anderen apparativen Verfahren zurück. Die klinisch bedeutungsvollste Untersuchungsmethode ist die Mammografie. Als erster berichtete Salomon im Jahre 1913 über die röntgenologische Untersuchung der Brust. (175) Bis heute wurde dann durch die Einführung neuer folienloser Röntgenfilme und weiterentwickelter Röntgenröhren die Aussagekraft immer weiter verbessert, so daß jetzt mit Hilfe der Mammografie eine echte Frühdiagnostik möglich ist. Es lassen sich bereits klinisch occulte Karzinome mit einem mittleren Durchmesser von unter 1 cm röntgenologisch erfassen. (97; 143) Dabei liegt die Treffsicherheit heute zwischen 85 und 95 % (68; 204)

Hermanutz glaubt, daß die Wachstumsraten bei etwa 70 % aller Mamma-Karzinome so bemessen sind, daß sie durch eine jährliche klinische und radiologische Untersuchung im Frühstadium erfaßt werden können. (97)

Bisher ist in der Bundesrepublik Deutschland die Mammografie im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung noch nicht obligat. Wegen des großen apparativen Aufwandes und der durch die Mammografie

entstehenden Kosten sind konsequente Reihenuntersuchungen in jährlichem Abstand, sogenannte Massen-Screenings, bis heute bei uns nicht möglich. Höffken fordert deshalb eine selektive Reihenuntersuchung bei sogenannten Risikopatientinnen. Zu ihnen zählt der Autor:

1) Frauen mit familiärer Brustkrebsbelastung,
2) Frauen, die bereits wegen eines Mamma-Karzinoms operiert wurden,
3) Frauen nach jahrelanger Oestrogenbehandlung,
4) Frauen in der Postmenopause mit Hormongrad 3 - 4 im Vaginalsmear,
5) Frauen mit ausgeprägter klinischer Mastopathie,
6) Frauen mit histologisch nachgewiesener proliferierender Mastopathie,
7) Frauen mit mammografischem Nachweis zahlreicher Kalkablagerungen,
8) Frauen mit großen Brüsten,
9) Frauen, die keine Kinder geboren oder nicht gestillt haben,
10) Frauen in höheren Lebensalter. (101)

Der Wert der Mammografie und ihre Bedeutung zur Erkennung klinisch occulter Karzinome ist unbestritten (31; 88; 96; 100; 143; 202); das Strahlenrisiko bzw. die Strahlenbelastung durch eine jährliche Mammografie mit der low dose -Methode bzw. bei Verwendung folienloser Filme für Frauen über 35 Jahre durchaus vertretbar. (77; 97; 101; 102; 154)

Eine weitere Reduzierung der Strahlendosis läßt sich dadurch erreichen, daß man auf die röntgenologische Darstellung der Brust in 2 Ebenen verzichtet und sich statt dessen mit einer Schrägaufnahme begnügt. (135) Nach Weishaar lassen sich mit einer Aufnahme im medio-lateralen Strahlengang und 45 Grad-Winkel alle Bezirke der Mamma erfassen. (224)

Während die Domäne der Mammografie in der Diagnostik der manifesten und klinisch occulten, invasiven Karzinome liegt, gelingt es heute noch nicht, mit dieser Methode im gleichen Maße die sogenannten Carcinomata in situ zu erfassen. Ziel der weiteren Entwicklungen muß daher die Erkennung dieser sogenannten präinvasiven Karzinome sein. Immerhin fand Börner in seinem Krankengut in 9,8 % aller behandelten Mamma-Karzinome ein Carcinoma in situ vor. (20) Zur Zeit ist nach Meinung von Barshenova die Erkennung des Carcinoma in situ nur histologisch möglich. (9)

Xeroradiografie

In den letzten Jahren wurde die Xeroradiografie, ein elektro-fotografisches Röntgenverfahren in die Mammadiagnostik eingeführt. (58; 61; 79; 228)

Bei diesem Verfahren wird nicht ein Film, wie bei der Mammografie, je nach Absorption geschwärzt, sondern es kommt zu einer Ladungsverteilung auf einer mit Selen beschichteten Aluminiumplatte. Treffen nun Röntgenstrahlen auf diese aufgeladene Platte, dann fließen die Ladungen je nach auftretender Dosis ab, so daß ein elektrostatisches Ladungsbild entsteht.

Als Vorteil gegenüber der konventionellen Mammografie sieht Wolfe neben der niedrigeren Strahlendosierung einen besseren Kontrast durch den sogenannten Kanteneffekt. (74)

Die größten Nachteile liegen in der störanfälligen Bildentwicklung und der individuell zu wählenden Belichtungszeit, da es noch keine Belichtungsautomatik wie bei der Mammografie gibt. (68)

Nach Wolfe lag die Treffsicherheit der Xeroradiografie bei Frauen unter 35 Jahren bei 92,5 %, die Zahl der falsch negativen Befunde betrug 7,5 %. (74)

Frischbier sieht dennoch die Xeroradiografie zur Zeit nur als Additivverfahren zur Filmmammografie an. (68)

Der Beweis, daß die Xeroradiografie entscheidende Verbesserungen bei der Frühdiagnostik des Brustkrebses liefern kann, steht bis heute noch aus.

Pneumocystografie, Galaktografie

Einen festen Platz in der Röntgendiagnostik der Brustdrüsenerkrankungen nehmen heute die Pneumocystografie und die Galaktografie ein. Beide Untersuchungsmethoden sind als Zusatzverfahren nach vorausgegangener Mammografie zu bewerten. Die Indikationsbreite ist für beide Verfahren klar abgesteckt.

Die Pneumocystografie kommt zur Anwendung, wenn differentialdiagnostisch zwischen einer Cyste und einem glattwandigen soliden Tumor unterschieden werden soll. Im Falle einer Cyste läßt sich nach Abpunktion des Cysteninhalts und Luftinsufflation, evtl. mit Kontrastmittelzusatz, die Innenwand der Cyste röntgenologisch beurteilen.

In Kombination mit einer cytologischen Untersuchung des Cysteninhaltes kann im Falle einer solitären, benignen Cyste auf die operative Cystenexstirpation mit nachfolgender histologischer Untersuchung verzichtet werden, da sich in über 90 % aller Fälle die Cysten innerhalb dreier Monate zurückbilden. (101) Bei Persistieren des Tumors über diesen Zeitraum hinaus, sollte die operative Entfernung ebenso erfolgen wie in den Fällen, wo intracystische Wucherungen oder Wandunregelmäßigkeiten festgestellt werden. Denn röntgenologisch kann häufig nicht zwischen gutartigen, papillomatösen Verdickungen der Wand und papillären Karzinomen differenziert werden. (68) Eine sofortige Entfernung der tastbaren Cyste wird u. a. auch von Schöndorf und Naujocks abgelehnt. (182)

Die Indikation zur Galaktografie wird meist dann gestellt, wenn Frauen über eine Sekretion aus der Mamille berichten. (205)

Die sezernierende Mamma ist jedoch kein eindeutiger Hinweis auf

das Vorliegen eines Mamma-Karzinoms. (223) Barth und Heuck fanden in 98 % einen gutartigen und nur in 2 % einen bösartigen Prozeß als Ursache der Sekretion vor. (10)

Als gutartige Sekretionsursachen seien hier endokrine Störungen, Entzündungen der Milchgänge und Papillome genannt.

Nach einer Untersuchung von Wittmann und Mitarbeiter hat die Papillomatose mit 4,5 % ein im Vergleich zu anderen benignen Mammatumoren erhöhtes Krebsrisiko. (227)

Die Galaktografie allein stellt keine zuverlässige Untersuchungsmethode dar, da mit ihrer Hilfe eine Unterscheidung zwischen gutartig und bösartig nicht getroffen werden kann. Als Additivmaßnahme hat sie jedoch durchaus einen festen, aber begrenzten Platz in der Mammadiagnostik.

Isodensmethode, Angiografie, Ultraschalldiagnostik, Diaphanoskopie und Isotopendiagnostik spielen heute als weitere Untersuchungsverfahren nur eine untergeordnete Rolle, weshalb auf eine nähere Erläuterung nicht eingegangen wird.

Thermografie

Anders verhält es sich dagegen mit der Thermografie, bei der wir zwei Modifikationen, die Plattenthermografie und die Infrarot-Thermografie, unterscheiden.

Jede Erkrankung der weiblichen Brust, die mit einer vermehrten Vascularisierung einhergeht, führt zu einer lokalen Hyperthermie und somit zu einer vermehrten Wärmeabstrahlung. (50)

Infrarot-Thermografie

Bei der Infrarot-Thermografie wird die Wärmeeigenstrahlung der Haut mittels geeigneter Detektoren registriert. Als infrarotsen-

sibler Detektor dient heute meist ein Halbleiterkristall aus Indiumantimonid, der bei der Belichtung seinen elektrischen Widerstand ändert. Es erfolgt eine Umwandlung in elektrische Impulse und eine elektronische bildliche Darstellung des Wärmeverteilungsmusters. Diese zunächst schwarz-weißen Bilder können durch geeignete Filtervorsätze auch farbig fotografiert oder auf einem Monitor sichtbar gemacht und damit auch gleichzeitig dokumentiert werden. (101)

Die thermografische Untersuchung sollte in einem Raum, dessen Temperatur zwischen 20 und 22 Grad liegt, durchgeführt werden, da in diesem Bereich die Wärmeabgabe durch Strahlung am größten ist. Unmittelbar vor der Untersuchung sollten ausgedehnte Palpationen der Brust unterlassen werden, da dies bereits zu einer Mehrdurchblutung und evtl. zu falschen Ergebnissen führen kann.

Die Problematik der Infrarot- oder Elektrothermografie liegt in ihrer recht schwierigen Beurteilung. Da nur durchblutungsbedingte Temperaturunterschiede erfaßt werden, kann anhand der Thermografie nicht immer eindeutig zwischen gutartigen entzündlichen Prozessen und bösartigen Erkrankungen unterschieden werden. (83) Pathologische Veränderungen ohne vermehrte Vascularisierung werden nicht erkannt.

Als malignitätsverdächtig werden heute asymmetrische Hypervascularisationen mit einseitigen, unregelmäßig angeordneten Gefäßen angesehen. Weitere Kriterien, die auf bösartige Veränderungen schließen lassen, sind:

1) warme Mamille,
2) globale Hyperthermie der Brust von mehr als 2 Grad Celsius,
3) Temperaturerhöhungen von 3 Grad Celsius und mehr in einem Punkt oder einer Zone. (68)

Als Hot spot wird die pathologische, punktförmige Überwärmung bezeichnet. (67) Er sagt nicht über die Dignität aus, da er so-

wohl bei bösartigen als auch bei gutartigen Erkrankungen, wie z. B. bei der Mastitis auftreten kann. (101)

Das von Isard beschriebene sogenannte "edge sign", eine Unregelmäßigkeit in der Brustkontur, ist auf eine Einziehung der Haut, bzw. eine Retraktion der Cooper'schen Bänder zurückzuführen. (107) In diesem Fall gibt es sicherlich auch ein klinisches Korrelat, da Hauteinziehungen Spätsymptome eines malignen Tumors sind.

Plattenthermografie

Die Entwicklung der Plattenthermografie ist in erster Linie ein Verdienst von Tricoire. Auch bei dieser Methode wird ein Wärmemuster der weiblichen Brust aufgezeichnet. Im Gegensatz zur Infrarot-Thermografie, bei der aus einer gewissen Distanz die Wärmestrahlung gemessen wird, erzeugt das Plattenverfahren ein Bild durch direkten Hautkontakt.

Tricoire machte sich die Beobachtung Fergasons zunutze, der seinerzeit erkannte, daß auch im medizinischen Bereich Cholesterinflüssigkristalle als Temperaturindikatoren verwendet werden können. (59; 208)

Heute gibt es fertige Kunststoff-Folien, die von verkapselten Cholesterinkristallen überzogen sind. Bei Kontakt mit der Mamma nehmen diese thermolabilen Kristalle, je nach Wärmeintensität, eine unterschiedliche Farbe an und ermöglichen dadurch eine schnelle, flächenhafte und farbige Darstellung der Hauttemperatur, die fotografisch dokumentiert wird.

Da die Farbumschläge, die von rotbraun über grün und blau bis violett reichen, reversibel sind, können die Platten wieder verwendet werden.

Tricoire prägte den Begriff der dynamischen Untersuchungsmethode. Darunter versteht man das erneute Anlegen der Platte nach Abkühlung oder Erwärmung der Brust, wobei Verschwinden, Wiederauf-

treten oder Persistieren von Wärmebezirken registriert werden. (209)

Nach Tricoire gelten folgende plattenthermografischen Strukturen als malignomverdächtig:

1) homogener warmer Fleck,
2) zerstückelter warmer Fleck,
3) verschiedenförmige Schleifen mit in den Tumor eindringenden Gefäßen,
4) strahlenförmig konvergierende Gefäße,

Plötzlich abbrechende Gefäße sind zumindest als suspekt anzusehen. (146)

Die Treffsicherheit der Plattenthermografie wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Die Zahl der richtig positiven Befunde schwankt zwischen 68 und 100 %, wobei die von Tricoire publizierten 100 % bisher von keiner Klinik erreicht werden konnten. Sehr divergierend sind auch die Angaben über falsch positive Befunde mit einer Schwankungsbreite von 2,3 % - 33,3 %. (76; 147; 183; 209) Allgemein gilt, daß die Treffsicherheit umso besser wird, je größer der Tumor ist.

Ähnliche Verhältnisse liegen bei der Infrarot-Thermografie vor. Frischbier stellte eine Weltstatistik zusammen, die zeigte, daß im Durchschnitt in 83 % eine richtige Diagnose gestellt wurde. Auch dabei traten wiederum Schwankungen in der Treffsicherheit zwischen 32,5 und 97 % auf. (68)

Der Ansicht, daß sich Tumore unter einer Größe von 2 cm nicht erfassen lassen, widerspricht Tricoire, der bereits 1970 in seinem Patientengut 21 klinisch occulte Karzinome unter 1 cm Größe thermografisch diagnostizierte. (209)

Sowohl die Platten- als auch die Infrarot-Thermografie sind zwei wenig aufwendige Verfahren, die als Zusatzmethode zur Mammografie und klinischen Untersuchung verstanden werden sollten.

Für die Frauen selbst ist es sicherlich auch wichtig, daß diese Untersuchungen schnell, schmerzfrei und ambulant durchgeführt werden können.

Aspirationscytologie

Eine weitere wertvolle Hilfe bei der Diagnosesicherung eines Mamma-Karzinoms kann die Aspirations- oder Punktionscytologie sein. Diese Untersuchungsmethode stellt ebenso wie die Thermografie nur ein Additivverfahren dar. Sie ist in den Fällen indiziert, wo klinisch ein tastbarer Knoten zu palpieren ist und differentialdiagnostisch zwischen einer Cyste und einem soliden Tumor unterschieden werden soll. Im Falle des Vorliegens einer Cyste ist die Untersuchung des Cysteninhaltes mit einer Pneumocystografie zu kombinieren. Das Verfahren selbst ist nicht aufwendig und kann ambulant und ohne Narkose oder örtliche Betäubung durchgeführt werden.

Schwieriger ist es jedoch, anhand des gewonnenen Materials eindeutig über gut- oder bösartiges Tumorwachstum zu entscheiden. Hier spielt die Erfahrung des untersuchenden Cytologen eine ausschlaggebende Rolle, wie es Lambrecht und Mitarbeiter und Schöndorf am eigenen Krankengut beobachten konnten. (127; 182)

Die Treffsicherheit der Aspirationscytologie liegt nach Literaturangaben zwischen 75 und 97 %, wobei in den letzten Jahren ein deutlicher Anstieg der richtig positiven und ein Abfall der falsch positiven und falsch negativen Diagnosen zu verzeichnen war, was auf die zunehmende Erfahrung der Untersucher zurückgeführt wird. (17; 25; 26; 75; 127; 182; 183; 230)

Die Gefahr einer punktionsbedingten Tumorzellverschleppung wird von den meisten Autoren nicht als gravierend oder als Kontraindikation empfunden, da sich ohnehin beim Nachweis eines Karzinoms eine chirurgische Therapie anschließt. (26; 182)

Arbeiten über eine punktionsbedingte, hämatogene und lymphogene Metastasierung liegen nicht vor. Obwohl die Punktionsnadeln mit einem Durchmesser von ca. 0,6 mm sehr dünn sind, beschrieb Frischbier eine Metastasierung entlang des Stichkanals nach vorangegangener Punktion. (68; 230)

Beim Vergleich der Überlebenszeiten zweier Kollektive von je 370 Patientinnen zeigte sich kein Unterschied zwischen den Frauen, bei denen vorher eine Feinnadelbiopsie oder nur eine histologische Probeexstirpation und Untersuchung durchgeführt wurde. (13)

Durch die Kombination von klinischer Untersuchung, Mammografie und Punktioncytologie, auch Tripeldiagnostik genannt, kann in der präoperativen Mammadiagnostik die Fehlerquote weiter reduziert werden. (17; 124)

Ergibt sich eine eindeutige benigne Veränderung, z. B. eine Cyste, kann man der Patientin evtl. eine Operation ersparen.
Die sichere Feststellung eines Karzinoms macht nach Meinung Bindewalds die histologische Schnellschnittuntersuchung überflüssig, was sich für die Patientin in einer kürzeren Operations- und Narkosedauer niederschlägt. (17)

Ist nur die Punktionscytologie positiv, Mammografie und Klinik jedoch unauffällig, dann sollte in jedem Fall eine chirurgische Probeexstirpation mit anschließender histologischer Untersuchung durchgeführt werden. (13; 230)
Generell sollte bei allen unklaren Befunden chirurgisch vorgegangen und die Gewebsprobe histologisch untersucht werden. (170)

Viele Chirurgen, wie z. B. Voßschulte und Widow, vertreten die Meinung, daß generell jeder tastbare Knoten in der Brust exstirpiert und der histologischen Schnelldiagnose zugeführt werden soll. (161; 170; 217)

Voßschulte hält beim palpablen Tumor sogar die Mammografie für überflüssig. Er betont statt dessen den Wert der klinischen Untersuchung. So war in seinem Krankengut bei einer Tumorgröße von über 2 cm die Trefferquote bei der Mammografie und bei der klinischen Untersuchung gleich groß. (217)

Bei Verzicht auf die Mammografie geht man jedoch das Risiko ein, weitere mögliche Karzinomherde in derselben und in der kontralateralen Brust zu übersehen. (225; 226) Über das multilokale Auftreten des Mamma-Karzinoms berichteten u. a. Zippel und Citoler, die in 23,6 % von 220 Mammatumor-Patientinnen nach Exstirpation des Tumors noch Karzinomgewebe in der Restmamma nachwiesen. (233)

Falls Gewebe für die histologische Untersuchung entnommen wird, sollte möglichst eine Probeexstirpation in toto vorgenommen werden. Nur bei ausgedehnten Prozessen ist man häufig gezwungen, eine Probeexcision durchzuführen.
Schwierigkeiten bei der Probeexstirpation treten meist dann auf, wenn mammografisch verdächtige, aber klinisch völlig unauffällige Bezirke entfernt werden sollen. Um klinisch occulte Karzinome zu finden, empfiehlt sich eine vom Radiologen unmittelbar präoperativ vorzunehmende Tumormarkierung mit Methylenblau. Die intraoperative röntgenologische Präparatkontrolle zeigt dem Chirurgen, ob das verdächtige Gewebe, häufig Mikrokalk, entfernt wurde.

Alle bisher erwähnten diagnostischen Verfahren können sowohl im Rahmen der Vorsorge- als auch bei der bisher etwas vernachlässigten Tumornachsorge wertvolle Hinweise auf das Vorliegen eines Tumors bzw. eines Rezidivs liefern. Da es aus finanziellen Gründen nicht möglich ist, bei allen Frauen diese Untersuchungen durchzuführen, sollte man wenigstens den Personenkreis, der zu den o. a. Risikopatientinnen zählt, erfassen.

V. Therapie

1. Chirurgische Behandlung des Mamma-Karzinoms

In der Behandlung des Mamma-Karzinoms spielt seit der Jahrhundertwende die chirurgische Therapie die größte Rolle.
1894 und 1896 wurden die Arbeiten Halsteds bzw. Rotters publiziert, die mit radikaler Mastektomie und Ausräumung der Axillarlymphknoten die bis zu diesem Zeitpunkt hohe Rezidivquote erstmals senken konnten.
Die Anregung zu dieser, auch heute noch praktizierten Operation, stammte von dem Anatom Heidenhain, der die Operationspräparate Volkmanns, der seinerzeit die Faszie des Musculus pectoralis major mitentfernte, histologisch aufarbeitete und dabei eine ungenügende operative Radikalität feststellte. (129)

Heute unterscheiden wir eine kurative von einer palliativen chirurgischen Behandlung. Als kurativ oder operabel gelten allgemein die Tumorstadien I und II.
Es ist sicherlich ein Verdienst der weiter entwickelten Diagnostik, daß in den letzten Jahren immer mehr Karzinome im Stadium I entdeckt wurden. (31; 122; 191; 196; 225) Die Verschiebung der Relationen zugunsten der Frühstadien kann durch gesteigerte Aufklärung der Bevölkerung weiterhin positiv beeinflußt werden. (162) Schlag und Mitarbeiter fanden 1976 bei ihren Patientinnen in 25 % aller Fälle eine Tumorverschleppungszeit von ca 8 Monaten, wobei in nahezu 50 % die Verzögerung zwischen Tumorfeststellung und Therapiebeginn zu Lasten der Ärzte ging. (179)

Die Prognose des Mamma-Karzinoms steht meist schon bei Behandlungsbeginn fest. Entscheidende Faktoren sind Tumorgröße, regionaler Lymphkontenbefall und (occulte) Metastasierung. (2; 34; 40; 95; 104; 108; 148; 192) Größe des Primärtumors und regionale Lymphknotenmetastasierung stehen dabei in einem direkten Zusammenhang. (233) Herting und Gresselmeyer fanden bei einer Tumorgröße bis 2 cm in 31,6 % und bei einer Größe bis 5 cm in 45,3 % eine

axilläre Lymphknotenbeteiligung. (99) Nach Baker (zitiert in 16) beträgt der axilläre Lymphknotenbefall im Stadium I sogar 45 %. Neben den Lymphknoten in der Axilla sind zusätzlich häufig die Lymphknoten entlang der Mammaria interna-Gefäße befallen. Handley zeigte, daß die Wahrscheinlichkeit einer Mammaria interna Metastasierung bei medialem Primärtumorsitz deutlich erhöht ist. Tbl. 5.

Primärtumorsitz	axilläre Lymphknoten	Mammaria interna Befall in %
innerer Quadrant	positiv	51 %
Mitte	positiv	59 %
äußerer Quadrant	positiv	28 %

Tbl. 5 Parasternale Metastasierung in Abhängigkeit von Primärtumorsitz

Nach Handley 1964 aus (90)

Bei negativem Axillabefund sind die parasternalen Lymphknoten in 7 - 9 % befallen. (191)

Zur Sicherung der Diagnose eines axillären Lymphknotenbefalls ist die Palpation unzureichend, denn auch in nicht tastbaren Lymphknoten können sich bereits Tumorzellen angesiedelt haben. (220) Folglich kann die Diagnose nur histologisch gesichert werden.

Fisher und Slack machen über den Zusammenhang zwischen Zahl der exstirpierten Lymphknoten, Rezidivquote und Überlebenszeit folgende Aussage:

Patientinnen mit 5 oder 10 negativen Lymphknoten haben die gleiche Rezidivquote und Überlebenszeit wie Patientinnen mit 25 - 30 negativen Lymphknoten.

Patientinnen mit 1 - 5 positiven Lymphknoten haben die gleiche Rezidivquote und Überlebenszeit wie Patientinnen mit über 30 positiven Lymphknoten.
Eine Patientin mit 2 positiven Lymphknoten von 5 geprüften hat die gleichen Aussichten wie die Patientin, bei der 2 Lymphknoten von 20 geprüften positiv waren. (64)

Die 10-Jahres-Überlebenszeit betrug nach Fisher bei negativen axillären Lymphknoten 65 %, bei 1 - 3 positiven axillären Lymphknoten 38 % und bei mehr als 3 positiven axillären Lymphknoten 13 %. (63)

Die Korrelation von Krankheitsprognose und axillärem Lymphknotenbefall wurde auch von Cutler und Mitarbeitern, die bei Zunahme der prozentualen Lymphknotenbeteiligung eine verminderte Überlebenszeit feststellten, bestätigt. (43)

Das Ziel der chirurgischen Krebsbehandlung muß die vollständige Entfernung des malignen Gewebes sein, wobei die allgemeinen Gesetze der Tumorchirurgie (Abtragung im Gesunden, ausreichender Sicherheitsabstand) auch für die Mamma-Karzinome anzuwenden sind. Kosmetische Gesichtspunkte sind dabei zweitrangig, sollten jedoch nicht völlig unberücksichtigt bleiben. (16; 191; 231)

Der Wert der chirurgischen Therapie ist unumstritten. Vergleiche zwischen operierten und unbehandelten Patientinnen ließen deutlich höhere Überlebenszeiten der ersteren Gruppe erkennen. (Philipps, zitiert in 225)
Insgesamt liegt die 5-Jahres-Überlebensrate der vorwiegend chirurgisch behandelten Patientinnen bei über 60 %. (120)
In der Literatur wird über eine breite Palette verschiedenster Behandlungsverfahren berichtet. Tbl. 6

1. Superradikale Mastektomie mit Exstirpation der axillären infra- und supraclaviculären und parasternalen Lymphknoten, zum Teil mit einer Brustwandteilresektion kombiniert.
2. Radikale Mastektomie nach Halsted/Rotter, evtl. mit Bestrahlung kombiniert.
3. Einfache Mastektomie mit Axilla-Ausräumung (Patey-Verfahren), evtl. mit Bestrahlung kombiniert.
4. Einfache Mastektomie mit Nachbestrahlung (Mac Whirter).
5. Subkutane Mastektomie, evtl. mit Nachbestrahlung.
6. Partielle Mastektomie mit Nachbestrahlung.
7. Einfache Tumorexstirpation mit Nachbestrahlung.

Tbl. 6 - operative Verfahren bei der Behandlung des Mamma-Karzinoms, zum Teil mit Radiotherapie kombiniert.

Die Erkenntnis, daß in vielen Fällen die parasternalen, infra- und supraclaviculären Lymphknoten tumorös befallen waren, führte in einigen Kliniken zu einer Ausweitung der klassischen radikalen Mastektomie. Mit der zusätzlichen Entfernung der parasternalen und evtl. der supra- und infraclaviculären Lymphknoten war die Hoffnung verknüpft, bessere Langzeitergebnisse zu erreichen. Dies gelang jedoch nicht. (44; 110)

Eine prospektive vergleichende Studie von Kaae und Johansen wies für die erweitert radikal operierten Frauen und die einfach mastektomierten, aber zusätzlich nachbestrahlten Patientinnen, nahezu identische 5-Jahres-Überlebensquoten auf. Auch ein Vergleich der Rezidivhäufigkeit ließ keine statistisch signifikanten Unterschiede erkennen. Tbl. 7

Bestätigt wurde dies in einer kooperativen, klinischen Studie (durchgeführt in Mailand, Paris, Rom, Warschau und Lima), bei der 750 radikal mastektomierte Frauen mit 703 Patientinnen, bei denen zusätzlich die parasternalen Lymphknoten entfernt wurden, verglichen wurden. Nach 5 Jahren lebten von der ersten Gruppe noch 69 %, von der zweiten 72 %. (126)

Methode	n	rezidivfrei	5 Jahre überlebend
erweiterte Radikal-Operation	109	54 %	66 %
einfache Mastektomie + Nachbestrahlung	124	55 %	66 %

Tbl. 7 - Vergleich zwischen erweiterter radikaler Operation und einfacher Mastektomie mit Nachbestrahlung nach Kaae und Johansen, 1962 (110)

Während Haagensen heute die ausgedehnten und superradikalen Operationen ablehnt, vertritt Veronesi die Einstellung, die parasternalen Lymphknoten in den Fällen zu exstirpieren, wo der Tumor im inneren Quadranten liegt und die axillären Lymphknoten befallen sind. (87; 214)

Livingston und Arlen, die neben der radikalen Mastektomie die parasternalen Lymphknoten exstrapleural entfernten, fanden in ihrem Krankengut insgesamt in 60 % eine rezidivfreie 10jährige Überlebenszeit. Bei der weiteren Aufschlüsselung wurde erneut der direkte Zusammenhang zwischen Überlebenszeit und regionalem Lymphknotenbefall deutlich. Patientinnen mit negativen axillären und parasternalen Lymphknoten überlebten 10 Jahre rezidivfrei in 78 %.

Patientinnen mit positiven axillären und parasternalen Lymphknoten überlebten nur in 17 % rezidivfrei 10 Jahre. Waren die axillären Lymphknoten positiv, die parasternalen jedoch negativ, betrug die rezidivfreie 10-Jahres-Überlebensquote 38 %. (133)

Zur Vermeidung von Lokalrezidiven empfahlen Petracic und Weber, die Haut weit im Gesunden zu excidieren, da sie als Ursache der

örtlichen Rezidive eine Tumorzellenabsiedlung über den Plexus lymphaticus superficialis annahmen. Mit einer Rezidivquote von nur 3,2 % innerhalb von 5 Jahren konnten sie ein erstaunlich gutes Resultat erzielen. (164)

Zu diesem Punkt vertritt Crile eine gänzlich andere Meinung. Er sieht keinerlei Zusammenhang zwischen der Größe der Hautexcision und dem Auftreten von lokalen Rezidiven. Vielmehr empfiehlt Crile, die subkutane Fettschicht bei den zur Wunddeckung benutzten Hautlappen nicht zu entfernen, da er in der besseren Durchblutung des Gewebes einen gewissen Schutz vor Tumorwachstum sieht. (39)

Heute lehnt die Mehrzahl der Chirurgen, ebenso wie Haagensen, die ausgedehnten und superradikalen Eingriffe bei der Behandlung des Mamma-Karzinoms ab, weil sich damit in den Stadien I und II, im Vergleich mit weniger radikalen Behandlungsverfahren, keine statistisch gesicherten, eindeutig verbesserten Langzeitergebnisse erzielen ließen. (44; 87; 95; 110; 122; 141; 169; 213) Statt dessen wird bei Verdacht auf parasternale Lymphknotenmetastasierung im Anschluß an die Ablatio eine Bestrahlung der lymphatischen Abflußgebiete empfohlen.

Bereits hier wird deutlich, daß die anfangs erwähnten, allgemeinen Regeln der Tumorchirurgie nicht ohne weiteres auf das Mamma-Karzinom zu übertragen sind. Denn sinnvoll ist ein radikales chirurgisches Vorgehen nur, wenn es sich anderen, schonenderen Verfahren gegenüber als überlegen erweist.

Die bereits viele Jahrzehnte lang durchgeführte klassische Radikaloperation nach Halsted wird von vielen Chirurgen auch heute noch, wenn auch evtl. in leicht modifizierter Form, als Therapie der Wahl bei der Behandlung der operablen Brustkrebse angesehen. (120; 121; 122; 185; 217) Häufig wird dieser Operation eine Nachbestrahlung angeschlossen. Der Vorteil des Halsted'schen Verfahrens besteht darin, daß nach der en Bloc Entfernung von Brustdrüse, Pectoralismuskulatur und axillärem Fettgewebe

bis zur Vena axillaris das Hauptabflußgebiet der Mammalymphe erfaßt wird. Aus kosmetischen und funktionellen Gründen wird die Pars clavicularis des Musculus pectoralis major oft erhalten. Die Entfernung des kleinen Brustmuskels ist nach Meinung Herfarths nicht unbedingt erforderlich, da auch so die Axilla vollständig ausgeräumt werden kann. (95)

Bei dem nach Patey benannten Operationsverfahren, der einfachen Mastektomie plus Axillaausräumung, verbleiben beide Brustmuskeln in situ.
Hultborn und Mitarbeiter sehen dies als großen Nachteil an, da bei Belassung der Pectoralismuskulatur eine vollständige Lymphknotenexstirpation aus der Axilla angeblich nicht mehr möglich ist. (105) Ebenso können interpectorale Lymphknoten zurückbleiben. (192)

Zenker und Schaudig, die dieses Verfahren seit vielen Jahren anwenden, betonen jedoch, daß bei exakter Präparation die Verfolgung der Lymphknoten zwischen Vena axillaris und Musculus pectoralis minor bis zum höchsten Punkt, also der sogenannten dritten Etage, möglich ist. (231) Gleicher Meinung sind auch Betzler und Mitarbeiter. (16)

Sicherlich sind bei diesen Operationen bessere kosmetische Ergebnisse zu erwarten. Eine mehr horizontale Schnittführung, anstelle der früher üblichen mehr vertikalen, sollte nicht zuletzt aus diesem Grunde gewählt werden. Für die betroffenen Frauen hat diese Operationstechnik den großen Vorteil, daß sie nach der Ablatio eine Prothese tragen können, ohne daß sichtbare Deformierungen oder Narben zu sehen sind. (213)

Zur Vermeidung eines postoperativen Lymphoedems empfiehlt Zenker, die Vena axillaris nicht vollständig freizupräparieren, um die vom Arm kommenden Lymphbahnen zu schonen. (231) Nach Dargent und Mitarbeiter traten in 7 % von 471 Patientinnen, die nach dem Patey-Verfahren behandelt worden waren, ein postoperatives Lymphoedem auf. (46) Über die 5- und 10-Jahres-Überlebensquote informiert Tabelle 8.

Stadium	n	5 JÜ in %	10 JÜ in %
I	185	61,8	46,3
II	182	61,0	39,0
III	104	30,0	9,3

Bei den Fällen N I wurde nachbestrahlt.

Tbl. 8 - Behandlung des Mamma-Karzinoms nach dem Patey Verfahren
Nach Dargent und Mitarbeiter 1972 aus (46)

Verhaeghe, ein Verfechter der modifizierten Mastektomie, wendet diese Technik seit 1955 an. Bei insgesamt 242 Fällen mit einer Tumorgröße bis 5 cm betrug die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate 64 %. Eine Nachbestrahlung wurde dabei nicht immer durchgeführt. Die weitere Aufschlüsselung der Ergebnisse ließ erneut die Abhängigkeit der Prognose vom Lymphknotenbefall erkennen. Bei positiven Lymphknoten fand sich eine 5-Jahres-Überlebensquote von 52 % (114 Fälle), während von 128 Patientinnen ohne axillären Lymphknotenbefall 76 % 5 Jahre lang überlebten, (213)
Zu ähnlichen Resultaten gelangten Fisher und Mitarbeiter bei der Nachuntersuchung von Frauen, die im Rahmen einer großen prospektiven, randomisierten Studie nach der Halsted'schen Methode operiert worden waren. Die mittlere 5-Jahres-Überlebensquote betrug 62 %. Wurde zusätzlich das lymphatische Abflußgebiet nachbestrahlt, ergab sich eine Quote von 56 %. Ungefähr die Hälfte aller Patientinnen blieben über eine Zeitraum von 5 Jahren rezidivfrei. Waren bei den rein chirurgisch behandelten Patientinnen die axillären Lymphknoten tumorös befallen, erlebten nur 48 % im Gegensatz zu 80 % bei negativem Axillabefund die ersten 5 Jahre. Auch hier weisen Patientinnen mit zusätzlicher Nachbestrahlung keine signifikanten Unterschiede auf. (65)

Die Meinung, daß die Halsted'sche Operation der eingeschränkten Radikaloperation nicht überlegen ist, vertreten auch andere Autoren, wie Mutzner und Mitarbeiter (148), Anglem (3) und Payne

(zitiert in 22) aufgrund eigener vergleichender Untersuchungen.

Die deutsche Gesellschaft für Chirurgie empfiehlt die Operation nach Patey nur bei kleinen und oberflächlichen Karzinomen der Stadien TIS nnd TI NO MO. (47) Ist der Tumor an der Pectoralisfaszie oder Muskulatur fixiert, also im Stadium T Ib, muß die modifizierte radikale Mastektomie unter evtl. Belassung des Musculus pectoralis minor durchgeführt werden. (122)

Bei der einfachen Mastektomie nach Mac Whirter wird die Brustdrüse ohne regionale Lymphknoten entfernt und eine postoperative Bestrahlung angeschlossen. Mac Whirter konnte damit bei 39 % der Patientinnen in den Stadien I und II und bei 11 % der Patientinnen in den Stadien III und IV ein 10-Jahres-Überleben erzielen. (zitiert in 53)

Noch bessere Ergebnisse publizierten Kaae und Johansen. Von 159 Patientinnen im Stadium A (Columbia-Klassifikation), die einfach mastektomiert und nachbestrahlt wurden, lebte die Hälfte noch nach 10 Jahren. Tbl. 9

Behandlung	Stadium	n	10 JÜ in %
einfache Mastektomie plus Nachbestrahlung	A	159	50 %
superradikale Mastektomie	A	134	55 %

Tbl. 9 - 10-Jahres-Überlebenszeiten im Stadium A nach einfacher Mastektomie mit Nachbestrahlung und superradikaler Mastektomie, einschließlich supraclaviculärer und parasternaler Lymphknotenexstirpation.
Nach Kaae und Johansen 1969 (111)

Diese guten Resultate sind nach Meinung von Anglem und Leber

statistisch nicht haltbar, da im Rahmen der prospektiven, randomisierten Studie eine Selektion des Krankengutes stattgefunden hat. Aufgrund der statistischen Unzulänglichkeit besteht keine Vergleichsmöglichkeit mit anderen Verfahren mehr. (3)

Der große Nachteil der Operation nach Mac Whirter besteht darin, daß eine histologisch gesicherte, eindeutige Aussage über den regionalen Lymphknotenbefall nicht möglich ist. Die postoperative Nachbestrahlung hat dadurch bei einigen Frauen (Stadium TI NO MO) einen rein prophylaktischen Charakter und stellt ein "overtreatment" dar.

Gegner des Mac Whirter-Verfahrens, wie Krebs, Siewert, Widow und Marx, lehnen diese Operation nicht zuletzt wegen der hohen Rezidivquote ab. (122; 191; 225)

Völlig unterschiedliche Ansichten werden auch bei der Beurteilung von weit weniger radikalen Operationen vertreten. Zu diesen eingeschränkten Verfahren zählen wir die partielle Mastektomie oder Quadrantenresektion und die Tumorenukleation, die meist mit einer postoperativen Radiotherapie kombiniert werden.
Ein Befürworter der schonenden Operation ist Crile, der im Stadium I mit einer einfachen Mastektomie ohne Nachbestrahlung mit einer 10-Jahres-Überlebensquote von 48 % ein gutes Ergebnis erzielen konnte. (38) Der gleiche Autor propagiert für kleine, peripher gelegene Mamma-Karzinome die partielle Mastektomie mit Nachbestrahlung. Ein Vergleich von radikal operierten Frauen mit Patientinnen, bei denen nur eine Teilamputation durchgeführt wurde, ergab annähernd gleiche Resultate. Von der ersten Gruppe lebten noch 71 % nach 5 Jahren, während von der zweiten Gruppe sogar 77 % den gleichen Zeitraum überlebten. Die Rezidivquote war in dieser Zeitspanne mit 6 % für beide Kollektive gleich groß. (41)

Bei der partiellen Mastektomie wird etwa ein Drittel bis die Hälfte der Brustdrüse reseziert. Der Sicherheitsabstand zum Tumor beträgt etwa 3 cm. Die darüber liegende Haut und ein Teil der Pectoralisfaszie werden ebenfalls entfernt. Crile glaubt, daß dieses Ver-

fahren anderen radikaleren Operationen gleichwertig ist. Zu den Kontraindikationen zählt er eine Lymphangiosis carcinomatosa, ein diffus gelapptes Karzinom, eine zentrale mamillennahe Tumorlage und einen zu großen Tumor. (42)

Von Veronesi und Mitarbeitern stammt der Vorschlag, bei TI NO MO -Fällen eine Quadrantenresektion mit Axillaausräumung und anschließender Bestrahlung der restlichen Brustdrüse durchzuführen. Bei einer Tumorgroße über 5 cm und bei positiven axillären Lymphknoten wird an der radikalen Mastektomie festgehalten. (214)

In einer prospektiven randomisierten Studie von Atkins und Mitarbeitern werden die radikale Mastektomie und eine ausgedehnte Tumorexstirpation, jeweils mit Nachbestrahlung, miteinander verglichen. Bei Patientinnen im Stadium I zeigten die 10-Jahres-Überlebensquoten keine signifikanten Unterschiede, während die Rezidivhäufigkeit bei der Tumorexstirpation größer war. Im Stadium II erwies sich die Radikaloperation auch in bezug auf die Überlebenszeit der einfachen TE als deutlich überlegen. (6)
Auch Crile ist der Ansicht, daß die hohe Rezidivquote der eingeschränkten Operationsverfahren zu Lasten der reinen Tumorexstirpation geht. (42)

Ähnlich wie Verhaeghe eine partielle Mastektomie oder eine TE weit im Gesunden nur in Ausnahmefällen befürwortet, sieht Stoll eine evtl. Indikation zur TE bei sogenannten Mikrokarzinomen. Darunter versteht er Karzinome mit einem Durchmesser bis zu 0,5 cm. (201; 213) Streng zu unterscheiden sind diese Tumoren von einem Carcinoma in situ. Barshenova hält die Terminologie für falsch, da in Wirklichkeit kein Krebs mit infiltrierendem und destruierendem Wachstum, sondern nur eine Präcancerose oder Dysplasie vorliegt. Als geeignete Therapiemaßnahme, die eine langdauernde Heilung bewirkt, empfiehlt sie eine Brustdrüsensektorresektion. (9)
Auch Durst, Betzler und Mitarbeiter halten beim Carcinoma in situ eine ausgiebige PE im Gesunden oder eine Quadrantenresektion für die Therapie der Wahl. (16; 53) Veronesi gibt der subkutanen

Mastektomie beim Vorliegen eines intralobulären Carcinoma in situ den Vorzug. Beim intraduktalen Carcinoma in situ wird neben der subkutanen Mastektomie noch zusätzlich die Achselhöhle ausgeräumt. Bei beiden Verfahren bleibt die Mamille erhalten, so daß in gleicher Sitzung oder später ein prothetischer Ersatz geschaffen werden kann. (214)

Die subkutane Mastektomie mit prothetischem Ersatz ist nach Schwaiger die beste Methode zur Behandlung einer Präcancerose. (185) Wegen ungenügender Radikalität wird sie beim Vorliegen eines Karzinoms abgelehnt, zumal die diagnostisch wichtige Axillarevision nur unvollkommen durchgeführt werden kann. Krebs warnt ebenso wie Herfarth in den Stadien I und II vor eingeschränkten Operationsverfahren (95; 122) Als Argumente gegen eine Quadrantenresektion, Tumorexstirpation und subkutane Mastektomie dienen die Multizentrizität der Karzinome und die mangelnde Beurteilung der axillären Lymphknoten. Selbst bei der subkutanen Mastektomie können nur etwa 90 % des Brustdrüsengewebes entfernt werden. So wird auch verständlich, daß Prechtel zur Behandlung der Mastopathie mit Proliferationen und Kernatypien nicht die subkutane, sondern die einfache Mastektomie empfiehlt. (167)

Die unterschiedlichsten Veröffentlichungen über die bestmögliche Behandlung des Mamma-Karzinoms im Stadium I ließ Beller zu dem Schluß kommen, entweder radikal mit weitgehender Verstümmelung oder konservativ, mit so wenig Verstümmelung wie möglich, zu operieren.

So führt er bei kleinen Karzinomen eine subradikale, subkutane Mastektomie mit Lymphdrüsenausräumung durch. Postoperativ werden die Patientinnen bestrahlt. Frühestens nach 1/2 Jahr kann eine Aufbauplastik der betroffenen Brust vorgenommen werden. Voraussetzung für die Anwendung des o. a. subradikalen Operationsverfahrens ist eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung des Tumors und des Mamillenbodens und eine histologische Aufarbeitung einer Keilexcision, die aus der Mamille entnommen wird.

Der Nachteil dieser Methode liegt in erster Linie in der nicht kompletten Achselhöhlenausräumung. Als großer Vorteil wird von vielen Frauen die Erhaltung der Brust bei kaum sichtbarer Narbe, die vom submamären-lateralen Schnitt herrührt, empfunden. (12)

2. Strahlenbehandlung

"Wahrscheinlich ist kein Problem der Malignombehandlung umstrittener, als die Behandlung des Mamma-Karzinoms; jeder Beitrag zu diesem Thema muß deshalb Ausdruck eines persönlichen Standpunktes sein." Dieser Satz des Engländers Bond (zitiert in 92) charakterisiert auch heute noch die Situation, wo die verschiedenartigsten Möglichkeiten zur Behandlung der bösartigen Brustdrüsengeschwülste diskutiert werden. Gleichermaßen gilt dies für die operativen Verfahren wie für die Strahlentherapie.

Die Strahlenbehandlung kann allein, vor der Operation, nach dem chirurgischen Eingriff und in Kombination sowohl prä- als auch postoperativ angewendet werden. Wir unterscheiden zwischen einer curativen Strahlenbehandlung in den operablen Stadien I und II und einer palliativen Bestrahlung in den fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV.

In den letzten Fällen sollte nach Meinung Wannenmachers das operative Vorgehen auf eine Mastektomie beschränkt werden, der sich eine intensive Nachbestrahlung anschließt. Bei großen infiltrierenden Tumoren ist auch eine kurzzeitige, hochdosierte Vorbestrahlung, unmittelbar präoperativ, indiziert. (221) Im Stadium III bietet sich noch als Alternativverfahren die radikale Mastektomie nach Halsted/Rotter mit obligater postoperative Hochvoltbestrahlung an. Bei Vorliegen einer Fernmetastasierung wird nur eine örtliche Tumorentfernung einschließlich axillärer Lymphknoten durchgeführt, der ebenfalls eine Hochvoltbestrahlung angeschlossen wird. (16; 165; 212)

Da die Prognose des fortgeschrittenen Mamma-Karzinoms durch chirurgische Verfahren nur unwesentlich beeinflußt werden kann, verzichten einige Autoren, wie z. B. Kister auf jeden operativen Eingriff und bestrahlen nur. (95; 120) Ähnliche Ansichten vertritt auch Schwaiger, der in den fortgeschrittenen Stadien III und IV auf jede chirurgische Behandlung verzichtet. (185)

Eine Indikation zur alleinigen Strahlenbehandlung besteht nach Meinung von Kuttig auch beim inflammatorischen Karzinom. (125) Generell sollte in allen inoperablen Fällen eine primäre Strahlenbehandlung durchgeführt werden. (53)

In der Behandlung des metastasierenden Mamma-Karzinoms sieht Heilmann in folgenden Fällen eine Indikation zur Strahlenbehandlung:

1) Nicht operable Rezidive an der Thoraxwand und im Lymphabflußgebiet.
2) Disseminierte Hautmetastasen.
3) Schmerzhafte Knochenmetastasen.
4) Sonstige Solitärmetastasen. (93)

Speziell im Falle der Knochenmetastasen hat eine gezielte Bestrahlung häufig einen starken analgetischen Effekt. (125) Auf zusätzliche flankierende oder alternative Behandlungsmöglichkeiten, wie die Hormon- und Chemotherapie, wird später eingegangen werden.

Die Strahlenbehandlung der operablen Brustkrebse wird heute unter den Bedingungen der Hochvolttherapie bzw. Megavolt-Therapie durchgeführt. Neben Cobalt 60 gamma-Strahlen gelangen meist ultraharte Röntgenstrahlen und schnelle Elektronen zur Anwendung. (221) Die Entwicklungen der Bestrahlungstechniken, der Dosisberechnung und der Dosisapplikation läßt keinen Vergleich mit den früher verabreichten konventionellen Röntgenstrahlen mehr zu. Ähnlich wie beim operativen Vorgehen, wo eine stadiengerechte Chirurgie gefordert und in zunehmendem Maße auch durchgeführt wird, muß auch die Strahlenbehandlung individuell verschieden eingesetzt werden.
Ein sogenanntes "overtreatment" sollte in jeder Fall vermieden werden. Eine ausgedehnte, sehr hochdosierte Strahlenbehandlung nach radikaler oder ultraradikaler Operation ist nach Meinung Scherers sinnlos, da durch die Kombination zweier radikaler, lokaler Maßnahmen in Frühstadien keine bessere Prognose, sondern nur eine zusätzliche Schädigung zu erwarten ist. (177)

Vorbestrahlung

Die präoperative Bestrahlung in den Stadien I und II hat sich nicht bewährt und ist heute weitgehend verlassen worden. Hernandez-Richter und Mitarbeiter kamen in einer vergleichenden Studie bei 394 Patientinnen zu dem Ergebnis, daß eine Vorbestrahlung mit anschließender Radikaloperation in bezug auf die 5-Jahres Überlebenszeit der Radikaloperation mit nachfolgender Bestrahlung deutlich unterlegen ist. In beiden Fällen waren Operations- und Bestrahlungstechnik identisch. (98) Widow und Marx konnten in einer retrospektiven Studie ebenfalls keine Verbesserung der Ergebnisse durch Vorbestrahlung erzielen. Von 324 präoperativ bestrahlten Patientinnen überlebten 53 % 5 Jahre, während von 294 Radikaloperierten, von denen etwa 1/3 prophylaktisch nachbestrahlt wurde, 57 % den gleichen Zeitraum überlebten. (225)

Eine kürzlich erschienene Arbeit von Veronesi und Mitarbeiter läßt sogar eine negative Auswirkung einer präoperativen Bestrahlung vermuten. Von 111 Frauen, die radikal operiert und vorbestrahlt wurden, überlebten nur 35,1 % 5 Jahre. Von 113 radikal operierten Frauen lebten jedoch noch 46,9 % nach 5 Jahren. (214)

Nachbestrahlung

Die Strahlentherapie in Form der Nachbestrahlung hat die Aufgabe und den Sinn, Mikrometastasen und zurückgelassene Tumorzellen im Bereich des Operationsgebietes und der regionalen Lymphabflußwege zu zerstören. (92) Der Vorteil einer chirurgischen Therapie besteht in der Entfernung einer möglichst zusammenhängenden Tumormasse, während das disseminierte Tumorwachstum eher eine Domäne der Strahlentherapie und anderer Behandlungsmöglichkeiten, wie z. B. der Chemotherapie ist.

Obwohl auch heute noch in den meisten Kliniken bei der Behandlung des operablen Brustkrebses der Kombination Operation und Nachbestrahlung der Vorzug gegeben wird, muß eine unkritische,

routinemäßige Nachbestrahlung abgelehnt werden. (46) So wird jetzt empfohlen, im Tumorstadium TIS, TI - II NO MO bei lateralem Primärtumorsitz, nach vorausgegangener Radikaloperation auf eine Radiotherapie zu verzichten. (93; 125; 165; 212) Voraussetzung für ein derartiges Vorgehen muß eine gewissenhafte, intraoperative Exploration der Achselhöhlenlymphknoten und die damit verbundene histologisch gesicherte Stadieneinteilung sein. Als Alternativverfahren schlägt Wannenmacher eine konservative Mastektomie unter Belassung der Pectoralismuskulatur und Schonung der Axilla mit postoperativer Bestrahlung der regionalen Lymphabflußgebiete vor. (221)

Veronesi und Mitarbeiter empfahlen für alle TI NO Fälle ein neues Behandlungsprinzip, welches in einer Quadrantenexcision des betreffenden Brustdrüsenabschnittes, einer Axillaausräumung und Bestrahlung der Restmamma besteht. (214) Ähnliche Ansichten vertreten auch andere Autoren, wie Dargent und Mayer, die sich ebenfalls in den Stadien TI - TII NO MO auf eine Tumorektomie mit Nachbestrahlung beschränken. (46) Gegner dieser eingeschränkten Operationstechniken führen als Argument das nachgewiesene multizentrische Wachstum des Mamma-Karzinoms an. (192; 233)

Bei medialem Primärtumorsitz und bei den Fällen axillärer Metastasierung liegt die Wahrscheinlichkeit eines Mammaria interna-Befalls bei 10 bzw. 50 %. In allen diesen Stadien wird meist eine Nachbestrahlung befürwortet. (33; 34; 93; 125; 177; 212)

Unterschiedlichste Veröffentlichungen existieren über die Wirksamkeit einer Nachbestrahlung. In den USA wurde im Rahmen der großangelegten NSABP-Studie bei 1.103 Patientinnen mit einem Mamma-Karzinom eine Untersuchung zur Wertschätzung einer postoperativen Strahlenbehandlung durchgeführt. In dieser prospektiven, randomisierten Studie wurden 633 Kontrollpersonen 470 Patientinnen gegenüber gestellt, bei denen postoperativ eine Bestrahlung der Axillaapex, der parasternalen und supraclaviculären Region durchgeführt wurde. Die Brustwand selbst wurde ausgespart. Nach Ablauf von 5 Jahren ergaben sich keine signifikanten Überlebensunterschiede bei beiden

Gruppen. Lediglich die Rate der Lokalrezidive in den ersten 5 Jahren war mit 0,6 % bei den bestrahlten Frauen niedriger als bei der Placebogruppe mit 3,4 %. Bei carcinomatösem Lymphknotenbefall bei Frauen in der Menopause waren schließlich diese unterschiedlichen Rezidivquoten nicht mehr nachweisbar, so daß Fisher und Mitarbeiter letztendlich den Wert einer postoperativen Bestrahlung infrage stellten. (65)

Rissanen und Holsti berichteten in ihrer Arbeit von einer positiven Bestrahlungswirkung bei Tumoren der Größe TII, während bei allen TI-Tumoren keine Heilungsunterschiede zwischen nur operierten und zusätzlich bestrahlten Patientinnen festzustellen waren. (173) Bei tumorösem Befall der regionalen Lymphknoten ermitteln Mc Donald und Mitarbeiter einen Anstieg der Mortalität in den Frühstadien, wenn eine postoperative Radiotherapie durchgeführt wurde. (142)

Auch Stjernswerd kam nach der Auswertung 5 großer Studien (Kopenhagen , NSABP, Manchester und Edinburgh) zu dem Ergebnis, daß durch Nachbestrahlung die Überlebenszeit von Mamma-Karzinom-Patientinnen eindeutig verkürzt wird. Er führt dies auf die von ihm bereits 1972 festgestellte Lymphopenie und Reduktion der T-Lymphocyten bei bestrahlten Patientinnen zurück. (200)

Diese Aussage Stjernswerds wurde inzwischen von Levitt als statistisch nicht haltbar zurückgewiesen. (zitiert in 177) Nach Meinung Scherers führt eine Strahlenbehandlung allenfalls zu einer vorübergehenden Beeinträchtigung des körpereigenen Abwehrsystems, jedoch nie zu einer anhaltenden Schädigung. (176)

Wannenmacher und Castrup verdeutlichten anhand einer größeren Sammelstatistik, daß erweiterte Operationen keine besseren Resultate liefern als eine Mastektomie mit nachfolgender Bestrahlung. (221) Die heute in zunehmendem Maße durchgeführten eingeschränkten Operationen ließen die Zahl der postoperativen Armoedeme sinken, was auf die Erhaltung des perivaskulären, lymphhaltigen Axillagewebes zurückgeführt wird. Henningsen und

Amberger berichteten über eine Lymphoedem-Häufigkeit von 21 - 34 % bei radikaler Ablatio unter Mitnahme des Pectoralis major, während bei schonender Axillapräparation diese Oedemquote auf 13 % sank. (94) Bei dem wachsenden Trend zu eingeschränkten Operationsverfahren hat die Strahlentherapie heute ihren unbestrittenen Wert in einer Herabsetzung der lokalen Tumorrezidivrate. (34; 142; 221) Mit dem ersten Auftreten der Rezidive verschlechtert sich auch die Prognose der erkrankten Frauen. (54; 92; 221) Die in der Literatur existierenden Angaben über die Zahl der Rezidive sind unterschiedlich und schwanken zwischen 3,2 und 58 %. (54; 56; 93; 122; 164)

Die Erklärung für diese stark differierenden Ergebnisse ist in der unterschiedlichen Zusammensetzung des Krankengutes und der verschiedenartigsten Behandlungsverfahren zu suchen. Dennoch scheint die Zahl der Lokalrezidive bei den radikalen Mastektomien mit nachfolgender Bestrahlung am niedrigsten zu sein. (56) Atkins macht den Zusammenhang von Operationsverfahren und Rezidivhäufigkeit deutlich. (6) Abbildung 2

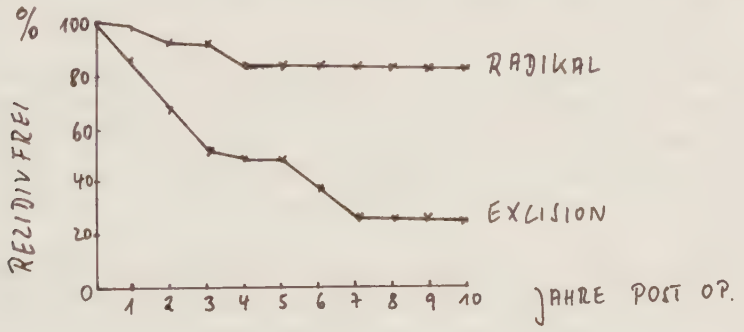

Abb. 2 Lokalrezidive nach radikaler Mastektomie und lokaler Tumorexcision

Nach Atkins und Mitarbeiter 1972 aus (6)

Da die Rezidive in der Mehrzahl im Bereich der Brustwand entstehen, wird zu der Bestrahlung des Lymphabflußgebietes die der Thoraxwand

gefordert. (33; 93; 201) Dabei dominiert heute die Megavolt-Technik, die die konventionelle Röntgenstrahlung verdrängt hat. Erste Erfahrungen aus der Tübinger Universitätsklinik zeigen, daß die Rezidivquote auch bei einer individuell gestalteten, stadienabhängigen Radikaloperation nur bei etwa 8 % liegt, wenn mit Megavolt-Technik nachbestrahlt wurde. (54)
Eine andere Meinung wird in der Heidelberger Universitätsklinik vertreten. Hier werden nach dem chirurgischen Vorgehen, das jeweils dem Tumorstadium angepaßt wird, nur die vom Operateur nicht erreichten Lymphabflußgebiete, also parasternale, supra- und infraclaviculäre Felder bestrahlt. Auf die Bestrahlung der Thoraxwand wird normalerweise verzichtet, da nach Meinung Kuttigs durch diese Maßnahme die lokalen Rezidive nicht verhindert werden können. (125) Beim Auftreten von Rezidiven in diesem Bereich wird nach der chirurgischen Excision eine großflächige Bestrahlung mit schnellen Elektronen bis zu einer Herddosis von 6.000 - 6.500 rad empfohlen. (47) Es bleibt festzustellen, daß ein solitäres lokales Rezidiv primär immer chirurgisch angegangen werden soll, falls keine Fernmetastasen vorliegen. (71) Dabei ist auch ein radikales operatives Vorgehen indiziert. (18)

Zur Sicherung einer möglichen weiteren Tumorzellaussaat ist ein Knochenszintigramm notwendig, auch wenn klinisch kein Verdacht auf Fernmetastasierung besteht. (78) So fand Galasko bei Frauen mit einem scheinbar lokalisierten Tumorwachstum in 25 % eine szintigrafisch bewiesene Skelettmetastasierung. (zitiert in 16)

Eine Alternative zur primären operativen Behandlung des Brustkrebses, die curative Strahlentherapie, hat sich in der Bundesrepublik Deutschland nicht durchsetzen können, obwohl u. a. Baclesse, Amalric und Spitalier über günstige 5-Jahres-Ergebnisse berichteten. (1; 7) Auch Veraguth vertritt die Ansicht, daß Patientinnen mit kleinen Mamma-Karzinomen (TI - TII, NO, MO) nach Tumorektomie durch alleinige Strahlenbehandlung die gleichen 5- und 10-Jahresüberlebensquoten erreichen können wie die operierten Frauen. (212) Bestätigt wurde dies durch die Arbeit von Warter und Mitarbeitern. 467 Patientinnen wurden ausschließlich mit Radiotherapie behandelt. Die Basistherapie bestand in einer

Cobalt- oder Caesium-Bestrahlung der Brust mit einer Gesamtdosis von 5.000 - 6.000 rad. Anschließend erfolgte eine Verkleinerung des Bestrahlungsfeldes und eine Erhöhung der Tumordosis auf 9.000 rad. Gleichzeitig wurden ein parasternales Feld und die supraclaviculäre Zone mit 5.000 rad, die Axillaregion bis 7.000 rad bestrahlt, wobei möglichst eine Fraktionierung über etwa 8 Wochen gewählt wurde. Im Stadium I hatten 82 %, im Stadium II 66 %, im Stadium III 35 % und im Stadium IV 7 % aller Patientinnen 5 Jahre überlebt. (222) Auf der schweizerischen Krebstagung 1977 wies Gros noch darauf hin, daß diese radikale Radiotherapie vor allem in den Fällen, wo eine Operation kontraindiziert ist, empfohlen wird.

Grundsätzlich sollen Operation und Strahlentherapie keine konkurrierenden Verfahren sein, sondern sich sinnvoll ergänzen. Das Wortspiel "Stahl oder Strahl" muß oft genug "Stahl und Strahl" lauten. Um negative Behandlungsfolgen möglichst gering zu halten, gilt es, in jedem einzelnen Fall gewissenhaft abzuwägen, inwieweit ein radikales Vorgehen, durch ein schonendes Verfahren oder eine Behandlungskombination, die gleiche Heilungsaussichten versprechen, ersetzt werden kann.

3.4. Hormon- und Cytostatikatherapie

Obwohl in den letzten Jahren Früherkennung und Frühbehandlung des Mamma-Karzinoms immer mehr an Bedeutung gewannen, darf man sich nicht darüber hinwegtäuschen lassen, daß noch ca. 75 % aller Frauen, bei denen ein Mamma-Karzinom diagnostiziert wurde, innerhalb von etwa 10 Jahren an diesem Leiden sterben. (30; 70) Lediglich bei den Frauen, bei denen der lokale Tumor noch kein invasives Wachstum zeigt, das Malignom sich also noch im echten Frühstadium befindet, kann man davon ausgehen, daß noch keine Tumorzelldissemination stattgefunden hat. Hier verspricht die alleinige Operation eine 100 %ige Heilung. Da sich aber bösartige Geschwülste durch grenzenloses infiltrierendes Wachstum mit Absiedlung von Tochterzellen auszeichnet, muß in allen anderen Fällen, auch im klinischen Stadium TI NO MO bereits mit einer occulten Fernmetastasierung gerechnet werden, die jederzeit klinisch manifest werden kann.

Bei der Behandlung des metastasierenden Mamma-Karzinoms nehmen neben Operation und Bestrahlung die Hormon- und Cytostatikabehandlung eine wichtige Rolle ein. Die Spätergebnisse haben sich bisher auch dadurch nicht entscheidend beeinflussen lassen. (47; 53; 73; 149; 231) Die bisher geübte Therapie brachte den Patientinnen jedoch häufig Linderung der subjektiven Beschwerden und über ein gewisses Zeitintervall, meist unter einem Jahr, objektivierbare Tumorremissionen, so daß an der Berechtigung der Hormon- und Cytostatikatherapie kein Zweifel besteht. (116; 157) Speziell in der Cytostatikatherapie haben neue Erkenntnisse größere Hoffnungen erweckt, worauf später näher eingegangen wird.

Hormonbehandlung:

Die hormonale Therapie des metastasierenden Mamma-Karzinoms ist eine rein palliative Maßnahme, die auf der Beobachtung beruht, daß das Wachstum von einem Teil aller Brustdrüsen-Karzinome von der Funktion der Ovarien, der Nebennierenrinde und der Hypophyse

abhängig ist. Ob Oestrogene, Cestagene, Androgene oder das Prolaktin letztendlich verantwortlich sind, ist bis heute nicht eindeutig geklärt.
Man schätzt, daß ungefähr die Hälfte aller Mamma-Karzinome auch hormonabhängig ist, d. h. durch endokrine Therapie beeinflußt werden kann. (52; 171) Leider ist es bisher noch nicht möglich, vor Beginn der Behandlung festzustellen, ob ein hormonabhängiger Tumor vorliegt oder nicht. Der Nachweis von Barr'schen Körperchen in den Tumorzellen sagt darüber jedenfalls nichts aus. (21; 53; 117; 169; 218) Im Gegensatz dazu sprechen Patientinnen, bei denen im Tumorgewebe sogenannte Oestrogenrezeptoren, Proteine, an die das Oestradiol spezifisch gebunden wird, nachgewiesen werden konnten, statistisch gesehen mit einer weitaus größeren Remissionsquote auf eine endokrine Therapie an, als jene Frauen, bei denen sich keine Oestrogenrezeptoren fanden. (57; 137; 138; 231) Nach Maass und Jensen liegt die Remissionsquote bei rezeptorpositiven Frauen bei 50 - 80 %. (zitiert in 231) Sachs und Maass konnten von 350 Mamma-Karzinom-Patientinnen in 45 % Oestrogenrezeptoren nachweisen. 70 % der rezeptorpositiven Patientinnen sprachen auf eine endokrine Therapie mit objektivierbaren Remissionen an, während das bei Frauen ohne Rezeptornachweis nur in 5 % gelang. (138)

In der Hormonbehandlung des metastasierenden Mamma-Karzinoms unterscheiden wir zwischen ablativen und additiven Verfahren.
Tbl. 10

Ablative Verfahren

1. Ovarektomie
   1 a chirurgisch
   1 b Bestrahlung
2. Adrenalektomie
3. Hypophysektomie
   3 a chirurgisch
   3 b Isotopenimplantation

Additive Verfahren

1. Gabe von weiblichen Sexualhormonen
2. Gabe von männlichen Sexualhormonen
3. Gabe von Corticosteroiden

Tbl. 10 - Ablative und additive Verfahren bei der Hormonbehandlung des metastasierenden Mamma-Karzinoms

Ovarektomie

Etwa zur gleichen Zeit, als Rotter und Halsted die klassische Mammaradikaloperation entwickelten, wurden von dem Glasgower Chirurgen G.D. Beatson die ersten Berichte über objekte Remissionen nach bilateraler Ovarektomie beim inoperablen bzw. metastasierenden Mamma-Karzinom vorgelegt. (11) Seiner damaligen Hypothese, daß die Ovarialhormone nicht nur auf normales Brustdrüsengewebe, sondern auch auf tumorös veränderte Zellen wirken würden, schloß sich Schinzinger an, als er auf dem deutschen Chirurgenkongreß 1894 als "antioestrogene Therapie" die beidseitige Ovarektomie empfahl. (zitiert in 47)

Auch heute ist die Ovarektomie eine der ersten Maßnahmen bei der Behandlung des metastasierenden Mamma-Karzinoms. Sie hat jedoch nur dann einen Sinn, wenn Hormone in den Ovarien produziert werden. Da die Oestrogenbildung nicht sofort mit Eintritt der Menopause sistiert, wird heute bei uns, ebenso wie in vielen anderen Kliniken, die Ovarektomie meist bis zum 5. postmenopausalem Jahr durchgeführt. Anhand eines Vaginalabstriches oder durch Messung der Oestrogenmetaboliten kann man sich rasch einen Überblick über evtl. noch zyklische Ovarialfunktionen verschaffen. Neben der chirurgischen Entfernung der Eierstöcke läßt sich die Ovarialfunktion auch durch die sogenannte Röntgenkastration, einer Herdbestrahlung der Ovarien, ausschalten. Im Gegensatz zur Ovarektomie tritt hier die Wirkung etwas verzögerter ein, weshalb in den meisten Fällen der Operation der Vorzug gegeben wird.

Eine prophylaktische Ovarektomie, direkt im Anschluß an die Operation durchgeführt, ohne Hinweis auf Fernmetastasen, wird von vielen Autoren infrage gestellt oder abgelehnt. (70; 113; 131; 136; 149; 156; 168; 169) Einerseits kann man dadurch beim Auftreten eines späteren Rezidivs oder im Generalisationsstadium nur noch schwer eine evtl. Hormonabhängigkeit feststellen. (70) Andererseits bringt die prophylaktische Kastration im Vergleich zur therapeutischen Ovarektomie (Einsatz beim Rezidiv oder bei Fernmetastasierung) keine entscheidende Lebensverlängerung, wohl aber eine leichte Verlängerung des rezidivfreien Intervalls. (30; 113; 151) Nicht zu unterschätzen ist auch die psychische Belastung für die Patientinnen, denen im Anschluß an eine Mamma-Amputation noch eine Zweitoperation zugemutet werden muß. Zuvor waren von mehreren Autoren über recht gute Ergebnisse nach prophylaktischer Ovarektomie berichtet worden. (103; 194; 207) Nach Horsley fand sich bei ovarektomierten Patientinnen mit negativen axillären Lymphknoten eine 5-Jahres-Überlebensquote von 91 % und eine 10-Jahres-Überlebensquote von 67 %, während bei positiven axillären Lymphknoten nur noch 50% 5 Jahre und 30 % 10 Jahre überlebten. (103)
Die guten Resultate der prophylaktischen Ovarektomie wurden in kontrollierten Studien, insbesondere in denen von Cole, Patersson und Nissen-Meyer bestätigt. (36; 151; 158)

Da in den meisten Fällen den Resultaten eine statistische Signifikanz fehlte, wurde vom amerikanischen National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eine prospektive randomisierte Studie über den therapeutischen Wert einer prophylaktischen Ovarektomie im Anschluß an eine radikale Mastektomie durchgeführt. Von 357 Frauen, die sich alle in der Praemenopause befanden, wurden 154 zusätzlich ovarektomiert, während von der 203 Personen umfassenden Kontrollgruppe 121 ein Cytostatikum und 82 ein Placebo erhielten. Rezidivhäufigkeit und Überlebenszeit zeigten keine eindeutigen Unterschiede. Auch bei einer Zuordnung nach dem Lymphknotenbefall konnten die Ergebnisse keinen Vorteil für die radikal operierten und prophylaktisch ovarektomierten Patientinnen aufzeigen. (168)
Nach Literaturangaben lassen sich mit einer therapeutischen Ovarektomie in 30 bis 40 % objektive Remissionen erzielen. (70; 89;

115; 130; 196)
Die mittlere Remissionsdauer betrug 9 Monate, wobei beim viszeralen Metastasierungstyp eindeutig schlechtere Resultate erzielt wurden. (30; 70)

Adrenalektomie

Im Jahre 1923 konnte Stephan bei zwei Patientinnen mit einem inoperablen Mamma-Karzinom durch eine Adrenalektomie, wenn auch zunächst nur einseitig durchgeführt, objektive Remissionen erzielen. (199) Der spätere Nobelpreisträger Huggins führte erstmals im Jahre 1951 die palliative bilaterale Adrenalektomie zur Behandlung des metastasierenden Brustkrebses aus. (196) Dieser Eingriff, der erst nach Entwicklung der Cortison-Substitutionstherapie praktisch durchführbar wurde, bezweckt die vollkommene Ausschaltung der Oestrogenproduktion, die ebenso wie die Androgene auch in der menschlichen Nebennierenrinde gebildet werden.
Die Adrenalektomie ist nur bei nachgewiesener Hormonabhängigkeit des Tumors indiziert. Sie stellt eine Therapie der zweiten Wahl dar, die erst nach erfolgreicher Ovarektomie oder additiver Hormonbehandlung zur Anwendung gelangen sollte. Bei uns hat sich bis bis heute die Adrenalektomie nicht in größerem Umfang durchsetzen können, obwohl nach Literaturangaben die Remissionsquoten wie bei der Ovarektomie bei 30 bis 40 % liegen und sich bei entsprechender Selektion der Patientinnen noch steigern lassen. (45; 69; 139; 193)
Die mittlere Remissionsdauer beträgt etwa 7 Monate. (171)

Hypophysektomie

Als letztes ablatives Verfahren in der endokrinen Therapie des metastasierenden Mamma-Karzinoms wurde von Olivecrona und Luft vor etwa 25 Jahren erstmals die Hypophysektomie durchgeführt. (134)
Als Alternative zur operativen Exstirpation wurde in der Folgezeit die Ausschaltung der Hypophysentätigkeit durch Isotopenspickung entwickelt. Dabei gelangte zunächst das Radiogold Au 198 zur An-

wendung, wurde dann aber immer mehr vom Yttrium Y 90 verdrängt, da dessen Beta-Strahlung wirksamer und ohne nachhaltigen Effekt auf die Umgebung ist. (184) Die Vorteile der Isotopenspickung gegenüber der chirurgischen Hypophysenentfernung liegen in der einfacheren Durchführung des Eingriffs, der auch bei Patientinnen in schlechtem Allgemeinzustand vorgenommen werden kann. Als Nachteil muß jedoch gewertet werden, daß eine vollkommene Zerstörung des Hypophysenvorderlappens mit der Strahlendosis, die das umgebende Gewebe noch schont, nicht gelingt. Schnepper und Cramer belegten dies an Hand mehrerer Statistiken, wobei die Remissionsquoten bei der operativen Hypophysenausschaltung mit über 42 % deutlich höher als bei der Isotopenimplantation ausfallen. (181) Die Implantation der Yttrium bzw. Radiogold seeds oder rods erfolgt heute meist als stereotaktischer Eingriff unter Bildwandlerkontrolle. Als Zugang kann der transnasale-transsphenoidale, der paranasale oder der transpalatinale Weg gewählt werden. Schnepper und Cramer fanden in ihrem Krankengut als unangenehmste Komplikation nach Radiogoldspickung der Hypophyse eine Beeinträchtigung der Sehfunktion, die von leichten Störungen bis zur völligen Amaurose reichten. (181)

Fracchia, der neben vielen Adrenalektomien über 200 Hypophysektomien ausgeführt hatte, konnte, in Übereinstimmung mit anderen Autoren, bei über einem Drittel der behandelten Patientinnen objektive Remissionen mit einer mittleren Dauer von einem halben Jahr feststellen. (69; 114; 139; 159)

Die Hypophysektomie ist wie die restlichen ablativen Verfahren nur ein Palliativeingriff, der nicht prophylaktisch sondern erst im Stadium der Generalisation und Progredienz des Metastasenwachstums vorgenommen werden sollte. Ott, Mc. Donald und Martz betonen besonders die günstige Wirkung auf osteolytische Knochenmetastasen mit dadurch bedingten Skelettschmerzen. Neben der Rekalzifierung der osteolytischen Herde kam es auch zu subjektivem Wohlbefinden, während beim Vorliegen viszeraler Metastasen mit ablativer endokriner Therapie schlechtere Ergebnisse erzielt wurden. (139; 140; 156)

Additive Hormontherapie

Ebenso wie bei der ablativen Hormontherapie wird bei den additiven Verfahren das endokrine Milieu verändert. Neben Oestrogenen, Gestagenen und Androgenen, gelangt noch Cortison bei der Behandlung des generalisierten Mamma-Karzinoms zur Anwendung. Außerdem berichtete Minton über den Effekt von L-Dopa, das auf den Blutprolaktinspiegel senkend wirkt. Mit der Konzentrationsverminderung des Prolaktins im Blut kam es gleichzeitig bei einem Teil der Patientinnen, die vorher über osteolytisch bedingte Skelettschmerzen klagten, zu subjektivem Wohlbefinden. (144)

Inwieweit die Feststellung, daß Prostaglandine als mutmaßliche das Knochenmetastasenwachstum begünstigende Substanz und deren Beeinträchtigung durch Aspirin, eine Auswirkung auf die Therapie des metastasierenden Mamma-Karzinoms haben wird, ist bis jetzt noch nicht abzusehen. Bei In vitro-Testungen ließ sich aber am Mäuseknochen ein "antiosteolytischer Effekt" des Aspirins nachweisen. (166)

Bei der palliativen, hormonalen Behandlung wird bei Frauen in der Prämenopause im allgemeinen die gegengeschlechtliche Therapie mit Androgenen durchgeführt, während Oestrogene bei Patientinnen, die sich seit 5 oder mehr Jahren in der Postmenopause befinden, zur Anwendung gelangen. Männliche Sexualhormone sollten niemals an erster Stelle verabreicht werden, was bedeutet, daß die Frauen zuvor auf eine bereits durchgeführte Ovarektomie oder Oestrogen- bzw. Gestagengabe positiv reagiert haben sollten. (191) Bezüglich der Remissionsquoten sind Androgene und Oestrogene voll gleichwertig. Petit und Klein erzielten mit Dostanolon Propionat bei 37 % ihrer behandelten Patientinnen objektive Remissionen und bei 23 % subjektive Besserungen. (163)
Gegenüber dem Dostanolon Propionat hat das Testosteron Propionat weitaus mehr Nebenwirkungen, wobei Virilisierungserscheinungen mit Hirsutismus, Stimmveränderungen etc. im Vordergrund stehen. (80; 172) Durchschnittlich wird die Remissionsquote der Androgen- und Gestagentherapie mit 25 % angegeben. (5; 52; 82; 186; 216) Berndt und Stender konnten bei Frauen in der Menopause mit

einer Oestrogen-Gestagen-Kombination in 26 von 46 Fällen objektive Remissionen erzielen. Ein Teil der Frauen war zuvor mit anderen Hormonpräparaten erfolglos behandelt worden. (15)

In einer der wenigen prospektiven, randomisierten Studie berichtet die Cooperative Breast Cancer Group, daß bei postmenopausalen Frauen durch die Applikation von Oestrogenen in 18 % und von Androgenen in 13 % objektive Remissionen erreicht werden konnten. (28) In der Androgen-Therapie ließ sich durch die Behandlung mit Calusterone die objektive Remissionsquote bei Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs auf 28 % steigern. (81)

Ene Zusammenstellung von Nagel der beim generalisierten Mamma-Karzinom zu erwartenden Remissionsraten unter Hormontherapie macht deutlich, daß viszerale Metastasen generell schlechter auf diese spezielle endokrine Maßnahme ansprechen. (150) Tbl. 11

Therapeutische Maßnahmen	Remissionsraten nach Metastasierungstyp in %	
	Haut/Knochen	viszeral
Ovariektomie		
prämenopausal	20-40	unter 20
postmenopausal	0-10	0
Hypophysektomie oder Adrenalektomie vor und nach der Menopause	10-20	unter 10
Oestrogene		
prämenopausal	0-10	0
Postmenopausal	20-40	unter 20

Therapeutische Maßnahmen	Remissionsraten nach Metastasierungstyp in %	
	Haut/Knochen	viszeral
Androgene		
prämenopausal	20 - 30	unter 20
postmenopausal	10 - 20	unter 10
Corticosteroide		
prä- u. postmenopausal	5 - 10	unter 5
Gestagene		
prämenopausal	unter 15	unter 5
postmenopausal	unter 20	unter 5

Tbl. 11 - Unter Hormontherapie zu erwartende Remissionsraten des metastasierenden Mamma-Karzinoms in Abhängigkeit vom Menopausenalter.
Nach Nagel 1975 (150)

Mit sämtlichen endokrinen therapeutischen Verfahren können nur Remissionen und subjektive Besserungen des Wohlbefindens, aber keine Heilungen erwartet werden. Die Hormonbehandlung ist also rein palliativ und sollte deshalb nicht prophylaktisch eingesetzt werden. Ihre Anwendung beschränkt sich auf die Patientinnen, bei denen sich im Stadium der Metastasierung eine Tumorprogredienz nachweisen läßt oder deren Allgemeinbefinden durch Metastasenbeschwerden, z. B. schmerzhafte Osteolysen, stark beeinträchtigt wird. Ferner sollte man bedenken, daß viszerale Metastasen weitaus schlechter auf hormonale Maßnahmen ansprechen und daß es unter der Oestrogenzufuhr auch zu einer rapiden Zunahme der Metastasierung kommen kann. (70) Im letzteren Fall muß die Therapie sofort abgebrochen werden. Ansonsten sollten alle additiven Verfahren solange durchgeführt werden, wie objektive Remissionen nachweisbar sind. Dabei müssen verschiedene Laborparameter, besonders

das Calcium, regelmäßig kontrolliert werden, damit nicht eine lebensbedrohliche Hypercalcaemie übersehen wird. Reagiert ein Patient positiv auf eine endokrine Behandlung, dann sind bei nachlassender Remission andere hormonale Verfahren indiziert. Bei nachgewiesener Hormonresistenz, ca. 50 % aller Fälle, und beim hauptsächlich viszeralen Metastasierungstyp sollten primär Cytostatika bevorzugt werden.

Cytostatikatherapie

Einen wesentlichen Fortschritt in der Behandlung des metastasierenden Mamma-Karzinoms brachte die Therapie mit Cytostatika. (149) Hierzu zählen wir Substanzen, die die Entwicklung und Vermehrung von schnell wachsenden Zellen hemmen. Sie werden deshalb in der antineoplastischen Therapie eingesetzt, sind aber nicht tumorspezifisch, so daß auch normales gesundes Gewebe betroffen ist. Da die Cytostatika per os oder i. v. appliziert werden, können sie im gesamten Organismus zur Wirksamkeit gelangen. Es ist somit eine Systemtherapie, die, was die Nebenwirkungen betrifft, nicht unüberlegt und unkontrolliert angewendet werden darf. Vielmehr muß über den Einsatz einer Cytostatikatherapie ganz individuell entschieden werden, wobei neben der klinischen Diagnose auch Faktoren wie der Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen, Alter, Metastasierungstyp und vorangegangene Therapiemaßnahmen berücksichtigt werden müssen.

Obwohl wir bei den Cytostatika in bezug auf das Mamma-Karzinom von keiner Selektivität, wie sie z. B. bei der Wirkung von Antibiotika auf Bakterien bekannt ist, sprechen können, haben sich doch im Verlaufe vergangener Jahre, durch empirische Studien belegt, einige cytostatische Pharmaca bei der Behandlung des Brustkrebses als wirksam erwiesen. Tbl. 12

1. Alkylierende Substanzen

Cyclophoshamid
Chlorambucil
Thiothepa
Melphalan

2. Antimetaboliten

a) Folsäureantagonisten
N 10 Methyl Aminopterin

b) Purinantagonisten
Azathioprin

c) Uracilantagonisten
5 Fluoruracil

Tbl. 12 - alkylierende Substanzen und Antimetaboliten zur Behandlung des metastasierenden Mamma-Karzinoms

Neben dem cytostatisch wirksamen Antibiotikum Adriamycin, einem Mitosehemmer, kommen noch zwei aus der Vinca rosea (Immergrün-Art) gewonnene Alkaloide, Vinblastin und Vincristin, als Cytostatica zum Einsatz.

Beim fortgeschrittenen Mamma-Karzinom können die o. g. Substanzen entweder als einzelnes Präparat (Monotherapie), oder in kombinierter Form (Polychemotherapie), verwendet werden. Heute wird fast ausschließlich die letztere Form gewählt, da sich hiermit höhere Remissionsquoten erzielen ließen. Nach den durchschnittlichen Literaturangaben liegen diese Remissionsquoten bei 50 - 80 %. (19; 23; 29; 37; 72; 106; 109; 149; 153; 160) Tbl. 13

Autor	Chemotherapeutika	Remissionsquote
Ansfield 1971 (4)	Fluorouracil Methotrexat, Vincristin, Endoxan, Prednison	60 %
Blumenschein 1974 (19)	Fluorouracil Adriamycin, Endoxan	72 %
Bonadona 1975 (23)	Adriamycin Vincristin	56 %
Brunner 1969 (29)	Endoxan, Methotrexat	50 %
Gallmeier 1975 (72)	Endoxan, Methotrexat Prednison	57 %
Jones 1975 (109)	Adriamycin Endoxan	80 %

Tbl. 13 - Polychemotherapie mit verschiedenen Substanzen zur Behandlung des metastasierenden Mamma-Karzinoms.

Im Gegensatz zur Hormontherapie sind die Ergebnisse der Cytostatikabehandlung weitgehend unabhängig von Alter und Menopausenstatus. (30) Der Therapieerfolg hängt jedoch weitgehend vom Metastasierungstyp ab. Siewert berichtete, daß in seinem Krankengut Patientinnen mit lokalen Metastasen zu 88 % und mit viszeralen

Metastasen zu 69 % auf eine Cytostatikabehandlung ansprachen, während ossäre Metastasen weitgehend unbeeinflußt blieben. Die Überlebenszeit der Frauen, bei denen Remissionen beobachtet wurden, betrug im Durchschnitt 16 Monate und lag damit um 9 Monate höher als bei den Patientinnen, die eine Tumorprogression aufwiesen. (191)

Aus der Tatsache, daß hormonale Behandlungsverfahren günstig auf Knochenmetastasen wirken, während lokale und viszerale Metastasen häufig chemosensibel sind, läßt sich theoretisch der Schluß ziehen, daß mit einer Kombination beider Verfahren noch bessere Ergebnisse zu erzielen sind. Einschlägige und statistisch signifikante Studien liegen jedoch noch nicht vor.

Das Prinzip der Polychemotherapie beruht auf der Erkenntnis, daß einzelne Cytostatika in verschiedenen Phasen des Tumorzellzyklos eingreifen. Um den Wirkungsmechanismus zu verdeutlichen, bedienen wir uns des sogenannten Multi Compartment Modells (Ehrhart).

In einem Tumor lassen sich die neoplastischen Zellen zwei großen Gruppen oder Compartments zuordnen, den proliferierenden Zellen und den nicht proliferierenden Zellen.

Der Chemotherapie zugänglich sind nur die proliferierenden Zellen, also diejenigen, die sich im Stadium der aktiven Reduplikation befinden. In diesem Generationszyklus unterscheiden wir die S oder Synthesephase (DNS-Synthese), die G 2 oder die postsynthetische Phase, die prämitotische Phase, die M oder Mitosephase und die G 1 oder postmitotische Phase (RNS- und Enzymsynthese). (55)
Abb. 3 und 4

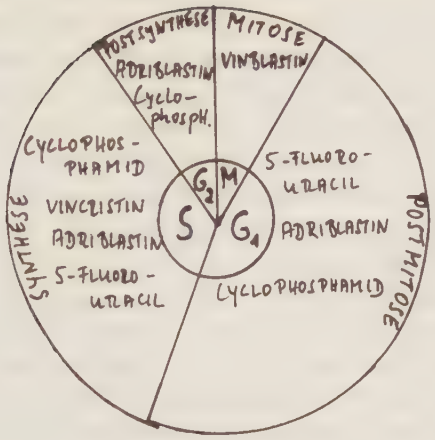

Abb. 3 - Schema des Generationszyklus von Tumorzellen und Eingriffsmöglichkeit von Cytostatika

Nach Ehrhart 1975 (55)

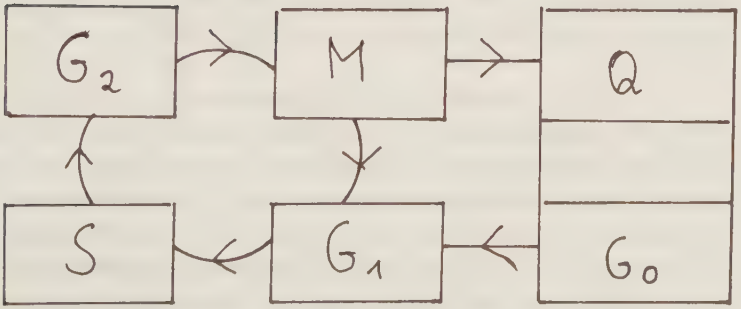

Abb. 4 - Multi Compartment Modell eines Tumorzellsystems

Nach Ehrhart 1975 (55)

Der Anteil dieser proliferierenden Zellen an der Gesamtzellzahl wird von Ehrhart als Wachstumsfraktion bezeichnet und erreicht eine maximale Größe von 40 - 50 %. Alle anderen Zellen befinden sich im sogenannten Q- und GO-Stadium, wobei die GO-Gruppe potentiell proliferationsfähige Zellpopulationen umfaßt. Man könnte diese Zellen auch als schlafende Tumorzellen bezeichnen, denn sie haben die Fähigkeit, jederzeit in den Zell- und Reduplikationszyklus einzutreten. (55)

Die Proliferation der Tumorzellen selbst verläuft vollkommen ungeordnet oder asynchron. Die Kunst der Chemotherapie besteht also darin, jeweils zum richtigen Zeitpunkt das zyklus-spezifische Medikament in der richtigen Dosierung zu verabreichen. Um möglichst viele Tumorzellen gleichzeitig in einer empfindlichen Phase zu treffen, versuchten Klein und Mitarbeiter, eine Synchronisation der Zellproliferation mit Hilfe des Metaphasenblockers Vincristin herbeizuführen. (zitiert in 84) Will man diese experimentellen Forschungen auf den Patienten übertragen, sieht man sich mit der Schwierigkeit konfrontiert, daß einmal die Zykluszeiten menschlicher Tumore nicht genau bekannt sind, und nur proliferierende Zellen synchronisierbar sind. Deshalb wird auch heute nur von einer Teilsynchronisation gesprochen. Es bleibt abzuwarten, ob es durch entsprechende Tumorzellforschungen gelingt, der sogenannten Zellsynchronisation in der Polychemotherapie einen festen Platz zuzuweisen. (84)

Auf dem 13. Kongreß der deutschen Krebsgesellschaft 1976 in Hamburg wiesen Gallmeier und Schmidt darauf hin, daß eine direkte Beziehung zwischen Tumorgröße und proliferierenden Zellen existiert. Das Verhältnis ist umgekehrt proportional, d. h. je größer ein Tumor ist, um so weniger und um so langsamer proliferieren die Zellen. (74) Das hängt in erster Linie wahrscheinlich mit der Blutversorgung des Tumors zusammen, denn nur der Teil eines Tumors proliferiert, der gut vaskularisiert ist. (84)
Folglich bedeutet dies, daß ein kleiner Tumor die beste Angriffsfläche für die Polychemotherapie bietet, da hier der Anteil der proliferierenden und schnell wachsenden Zellen besonders hoch ist. (84) Die chemotherapeutischen Erfolge werden also schlechter sein,

je größer und ausdifferenzierter der Tumor ist. Bedenkt man, daß 1 Gramm Tumor, der dann oft nur einen Durchmesser von 3 - 5 mm hat, bereits 1 Milliarde Zellen umfaßt, ein 10 Gramm schwerer Tumor aus 10 Milliarden Zellen und ein 100 Gramm schwerer Tumor aus 100 Milliarden Zellen besteht, eine Metastasierung aber bereits bei einigen Millionen Zellen eintreten kann, so ist die allgemeine schlechte Prognose des Mamma-Karzinoms durchaus verständlich. Auf dem Seminarkongreß der deutschen Gesellschaft für medizinische Diagnostik 1976 in Montreux verwies Gallmeier auf die Bedeutung dieser proliferationskinetischen Fakten.

Da die diagnostische Erkennbarkeit eines Mamma-Karzinoms bei einem Tumordurchmesser von etwa 1/2 cm bis 1 cm liegt, kann bereits zu diesem Zeitpunkt eine nicht sichtbare Tumorzelldissemination stattgefunden haben. Diese sogenannte occulte Metastasierung stellt in der Behandlung des Mamma-Karzinoms das prognostisch entscheidende Kriterium dar. Mit zunehmender Tumorgröße nimmt auch die Wahrscheinlichkeit der Metastasierung zu. Da die ausdifferenzierten und nur noch langsam proliferierenden Zellen der Chemotherapie die geringste Angriffsfläche bieten, ist das Nichtansprechen einer Cytostatikabehandlung im letzten Tumorstadium durchaus verständlich. In diesem Zusammenhang spricht Gallmeier von der kinetischen Resistenz. (74) Die meisten chemosensiblen Zellen, gemessen an der Gesamtheit der Tumorzellen, existieren zu Beginn des malignen Wachstums. Die Cytostatikabehandlung sollte deshalb eine Frühtherapie und nicht nur den letzten und klinisch infausten Stadien der Generalisation vorbehalten sein.
Mit einer einmaligen oder nur kurzfristigen intra- bzw. postoperativen Cytostatikagabe ist, was die Überlebenszeit betrifft, keine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber den Kontrollgruppen der nur chirurgisch oder chirurgisch-radiologisch behandelten Frauen zu erzielen. (60; 62; 152; 206) Diese, auf eine kurze Zeit beschränkte Therapie, setzte sich anfangs zum Ziel, die durch operative Manipulationen freigesetzten Tumorzellen aus Blut und Lymphe zu eleminieren. (66) Tumorzellen, die sich im GO-Stadium oder nicht in aktiver Reduplikation befinden, werden von den Cytostatika nicht erfaßt und bleiben damit unbeeinflußt. (189) Um wirksam zu sein, muß also die Cherotherapie frühzeitig einsetzen und langfristig

durchgeführt werden. (35) Wegen der Toxicität einiger Substanzen (z. B. Adriamycin) und mangelnder Wirksamkeit kann später noch auf andere Cytostatika gewechselt werden. (27)

Die Hoffnung auf eine Verbesserung der Mortalitätsziffern beruht so auf der sogenannten primären adjuvanten Chemotherapie, die direkt im Anschluß an den chirurgischen Eingriff begonnen werden sollte. (60) Die Patientengruppen, die sich anbieten, umfassen in erster Linie diejenigen Frauen, die in einem frühen, aber prognostisch ungünstigen Stadium operiert worden sind. Hierzu zählen wir in erster Linie Frauen vor der Menopause mit regionalem Lymphknotenbefall. Große prospektive randomisierte Studien, insbesondere in der Schweiz und in den USA, wurden angelegt, um evtl. mit statistischer Signifikanz eine Verbesserung der therapeutischen Erfolge nachweisen zu können. Vorläufige Ergebnisse, veröffentlicht von Fisher und Bonadonna, scheinen der Forderung nach adjuvanter Chemotherapie im Stadium II Nachdruck zu verleihen. Beide Autoren zeigten deutlich, daß die Zahl der postoperativen Rezidive bei Frauen vor der Menopause statistisch hoch signifikant gesenkt werden konnte. (24; 66; 206) Im Rahmen des National Surgical Adjuvant Breast Projekt, dem 37 Kliniken angeschlossen sind, wurden über 2 Jahre lang einer Gruppe von Frauen nach der radikalen Mastektomie Cytostatika verordnet, während eine Kontrollgruppe statt dessen Placebos erhielt. Die Rezidivquote in der Placebogruppe betrug 22 %, während bei den cytostatisch behandelten Frauen nur in 9,7 % Rezidive in gleichem Zeitintervall auftraten. (66)

Der Mailänder Arzt Bonadonna, der sich mit seinen Mitarbeitern diese Projekt anschloß, wartete ebenfalls mit guten Kurzzeitergebnissen auf. Nach 27 Monaten fand er von den 207 Patientinnen, die mit einer kombinierten Chemotherapie, bestehend aus Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluoruracil, behandelt wurden, in 5,3 % Rezidive, während sich in der 179 Personen umfassenden Kontrollgruppe eine Rezidivquote von 24 % ergab. (24) Tbl. 14

Spätere Ergebnisse, die von Tancini und Rossi veröffentlicht wurden, ließen die deutliche Diskrepanz zwischen Kontrollgruppe und cytostatisch behandeltem Kollektiv noch größer werden. So betrug nach 3 Jahren die Rückfallquote 45,7 % gegenüber 26,3 % bei den mit Chemotherapie behandelten Frauen. (203)

Endoxan 100 mg pro qm per os 1.- 14.Tag
Methotrexat 40 mg pro qm i. v. 1. und 8. Tag
5-Fluoruracil 600 mg pro qm i. v. 1. und 8. Tag

Tbl. 14 - Polychemotherapie, Dosierungschema für einen 28-Tage-Rhythmus

Nach Bonadonna 1976 (24)

Auffallend war wieder die proportionale Zunahme der Rezidivquote bei ansteigender Zahl der befallenen regionalen Lymphknoten.

Im Gegensatz zu Fisher konnte Bonadonna bei Frauen in der Prämenopause ein besseres Ergebnis nicht erreichen. (24; 66) Die Nebenwirkungen der cytostatischen Behandlung werden von beiden Autoren als tolerabel empfunden, da sie zum Teil nur passager auftreten. Knochenmarkssuppression, Stomatitis, Alopezie, Cystitis, Konjunktivitis und Amenorrhoen stehen hierbei im Vordergrund (24; 66; 203)

Dennoch muß die Cytostatikabehandlung noch immer kritisch betrachtet werden. Einerseits lassen diese Kurzzeitergebnisse nur Spekulationen über eine evtl. Lebensverlängerung der brustkrebskranken Frau zu, andererseits fehlen auch die Langzeitstudien, die die Unbedenklichkeit der langfristigen Cytostatikagabe bestätigen. Abgesehen von möglichen Mutationen, die in unserer jetzigen Generation noch nicht zum Tragen kommen, spielt doch die nachgewiesene Cancerogenität einiger cytostatisch wirkenden Medikamente eine so entscheidende Rolle, daß der Umgang mit solchen Substanzen Vorsicht gebietet und nur streng randomisierten

Studien an geeigneten Kliniken vorbehalten werden sollte. (91; 180)

Immuntherapie

Da das Krebswachstum eng mit unserem körpereigenen Abwehrsystem in Zusammenhang steht, versucht man in den letzten Jahren vermehrt, durch eine Stimulation unseres Immunsystems, ein Tumorwachstum zu unterdrücken. Diese sogenannte Immuntherapie befindet sich in bezug auf das Mamma-Karzinom noch im Experimentierstadium. Man erhofft sich, durch Gabe von unspezifischen Antigenen, wie z. B. BCG, eine Steigerung der körpereigenen Tumorabwehr. Prospektiv klinische Studien, die eine Wirksamkeit beim Mamma-Karzinom eindeutig erkennen lassen, existieren bisher noch nicht. Solange jedoch klinisch reproduzierbare Ergebnisse nicht vorliegen, bleibt der Zweifel an der Immuntherapie noch bestehen. So hält Dold es für unwahrscheinlich, daß sich ein malignes Wachstum durch Immuntherapie beseitigen läßt. (51)

VI Eigene Untersuchungen

In der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn wurden in der Zeit von 1962 bis 1972 insgesamt 398 Frauen wegen eines Mamma-Karzinoms operiert. 234 Patientinnen konnten über einen Zeitraum von wenigstens 5 Jahren verfolgt werden.

Zur damaligen Zeit war bei uns eine Einteilung nach einer modifizierten Steinthal-Klassifikation üblich. Tbl. 15

Stadium I	lokal begrenzter Tumor
Stadium II	Tumor mit axillärer Metastasierung
Stadium III	Tumor mit/ohne axillärer Metastasierung und Haut/Fernmetastasen

Tbl. 15 - Stadieneinteilung des Mamma-Karzinoms

Eine nachträgliche Zuordnung zum TNM-System war nicht möglich, da die Größenangaben des Primärtumors zu ungenau und unvollständig waren oder fehlten. Die präoperative Stadieneinteilung mußte intra- bzw. postoperativ bei über einem Viertel der Patientinnen korrigiert werden, nachdem der histologische Befund vorlag. Tbl. 16

	n	präoperativ	n	postoperativ
Stadium I		130		101
Stadium II		66		93
Stadium III		38		40
	gesamt	234		234

Tbl. 16 - Unterschiedliche prä- und postoperative Stadieneinteilung

Bei den Patientinnen wurde routinemäßig eine Röntgenuntersuchung des Torax durchgeführt. Röntgenaufnahmen des übrigen Skeletts und

Knochenszintigramme wurden nur bei klinischem Verdacht auf eine Skelettmetastasierung angeordnet.

172 der untersuchten 234 Frauen waren vor der Operation mammografiert worden. In 150 Fällen wurde der Verdacht auf das Vorliegen eines Karzinoms geäußert, während bei den übrigen 22 Frauen mit einem Karzinom kein eindeutiger suspekter Befund röntgenologisch erhoben wurde. Damit ergab sich für die an einem Karzinom erkrankten Frauen eine Trefferquote von 87,2 %.

Die meisten der 234 operierten Frauen waren zwischen 40 und 70 Jahre alt. Die genaue Altersverteilungen zeigen die Abbildungen 5 bis 8.

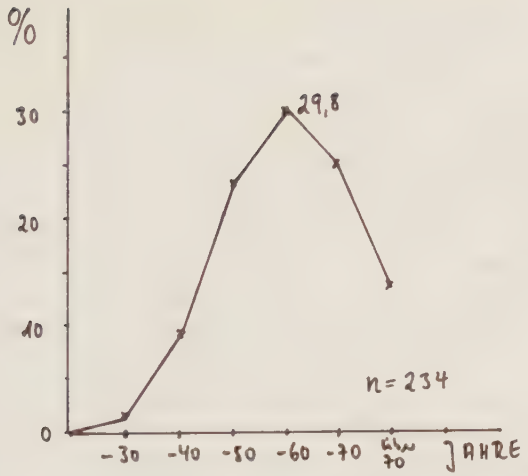

Abb. 5 Mamma-Karzinom. Altersverteilung Stadium I - III

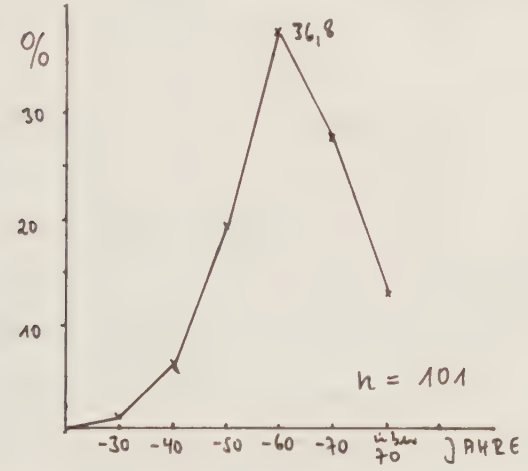

Abb. 6 Mamma-Karzinom. Altersverteilung Stadium I

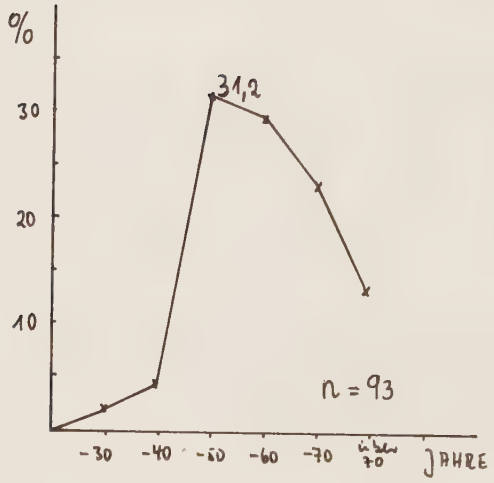

Abb. 7 Mamma-Karzinom. Altersverteilung Stadium II

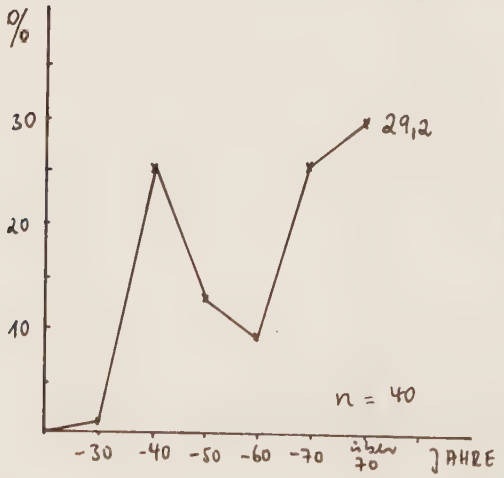

Abb. 8 Mamma-Karzinom. Altersverteilung Stadium III

In der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn wurde als Standardverfahren eine modifizierte radikale Ablatio der Mamma durchgeführt. Die axillären Lymphknoten wurden mit dem sie umgebenden Fettgewebe so weit wie möglich entfernt. Dabei wurde auch das perivaskuläre Gewebe an der Vena axillaris nicht geschont. Während der Musculus pectoralis major reseziert wurde, blieb der Musculus pectoralis minor erhalten. Er wurde jedoch intraoperativ durchtrennt, um eine genaue Axillarevision zu ermöglichen. Die Muskelstümpfe wurden anschließend mit adaptierenden Nähten wieder vereinigt. Man erhoffte sich, mit diesem Verfahren die Zahl der postoperativen Lymphödeme senken zu können.
Bei einigen Patientinnen wurde die klassische Operation nach Halsted/Rotter durchgeführt. In den Stadien I und II kamen schließlich auch andere Verfahren zur Anwendung. Bei kleinen und peripher gelegenen Tumoren beschränkte man sich auf eine einfache Mastektomie unter Erhaltung beider Brustmuskeln. In einzelnen Fällen (Thoraxwandnahe Tumorlage) wurde mit der Brustdrüse der M.pectoralis major entfernt, der M.pectoralis minor jedoch nicht temporär durchtrennt. Bei allen operativen Verfahren wurden die axillären Lymphknoten ebenfalls exstirpiert. Tbl. 17

OP-Verfahren	n ges.	Stadium I	Stadium II	Stadium III
		n	n	n
modifizierte Ablatio mit temp. Durchtrennung des M.pect.minor	183	81	76	26
Ablatio mit Entfernung beider Brustmuskeln	20	3	7	10
Ablatio mit Entfernung des M. pect.major	10	7	3	0
einfache Mastektomie	21	10	7	4
	234	101	93	40

Tbl. 17 - Verteilung der Patientinnen unter Berücksichtigung der Tumorstadien und der unterschiedlichen Operationsverfahren

Von den 4 Patientinnen, die im Stadium III nur mastektomiert wurden, waren 3 über 70 Jahre alt und litten an einem bereits ulcerierenden Tumor.

Sämtliche operative Verfahren wurden in der Regel mit einer Nachbestrahlung kombiniert. Die postoperative Radiotherapie wurde auch prophylaktisch verordnet, mit Ausnahme der Fälle, wo die Frauen bereits moribund waren oder aber die Bestrahlung strikt ablehnten.
Tbl. 18

	n gesamt	%	n Stadium I	n St.II	n St. I
Nachbestrahlung	205	87,6	79	88	38
keine Nachbestrahlung	29	12,4	22	5	2

Tbl. 18 - Verteilung der postoperativ bestrahlten und nicht bestrahlten Frauen

Von den nachbestrahlten Frauen wurden 35 zusätzlich ovarektomiert, während von den übrigen 29 Patientinnen nur in einem Fall die Eierstöcke operativ entfernt wurden. Die Ovarektomie wurde bei Frauen in der Prämenopause und in den ersten fünf postmenopausalen Jahren durchgeführt. Von den so behandelten Patientinnen befanden sich jeweils 18 Frauen im Stadium II und im Stadium III.
Abb. 9

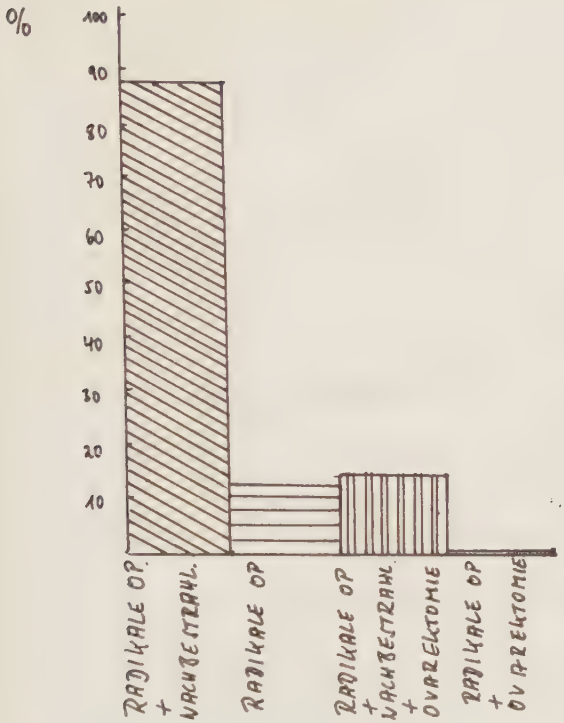

Abb. 9 Prozentuale Verteilung der Patientinnen auf die verschiedenen Behandlungsarten

Von den 234 operierten und zum größten Teil bestrahlten Frauen lebten nach 5 Jahren noch 58,9 %. Die weitere Aufschlüsselung zeigt, daß die Fünfjahreserlebenserwartung im Stadium I um das fünffache und im Stadium II um das dreifache gegenüber dem Stadium III erhöht ist. Abb. 10

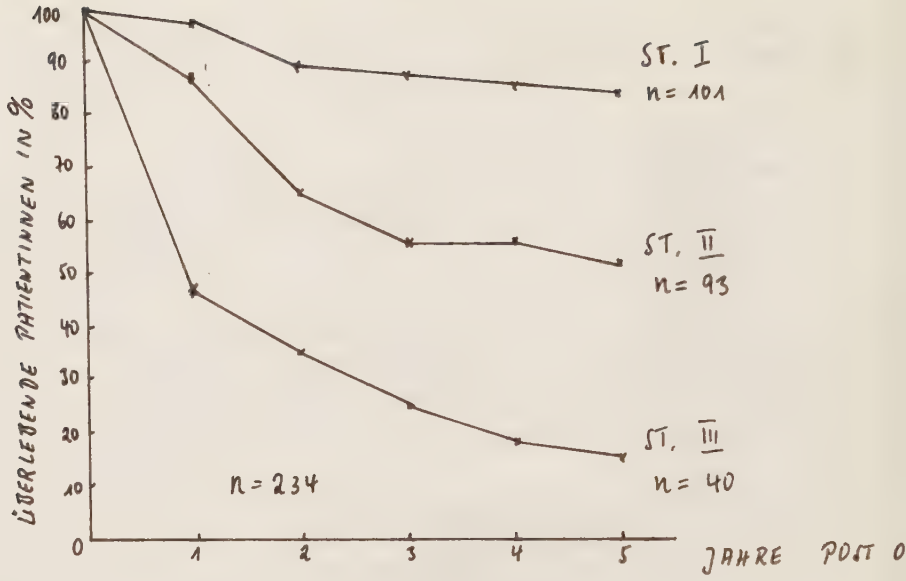

Abb. 10 Mamma-Karzinom. 5-Jahresüberlebensrate

Ein Vergleich der 183 Frauen, die modifiziert radikal operiert wurden (temporäre Durchtrennung des M.Pectoralis minor), mit 51 Patientinnen, bei denen andere operative Verfahren angewandt wurden, zeigt annähernd identische 5-Jahresüberlebensraten. Abb. 11 Auch eine entsprechende Stadienzuordnung deckt keine deutlichen Unterschiede auf. Tbl. 19

Die Frühmortalität betrug in unserem Krankengut O %. Im Vergleich zu anderen Operationen, wie z. B. Thorax- und intraabdominelle Eingriffe, ist die Ablatio mamma eine risikoarme chirurgische Behandlung.

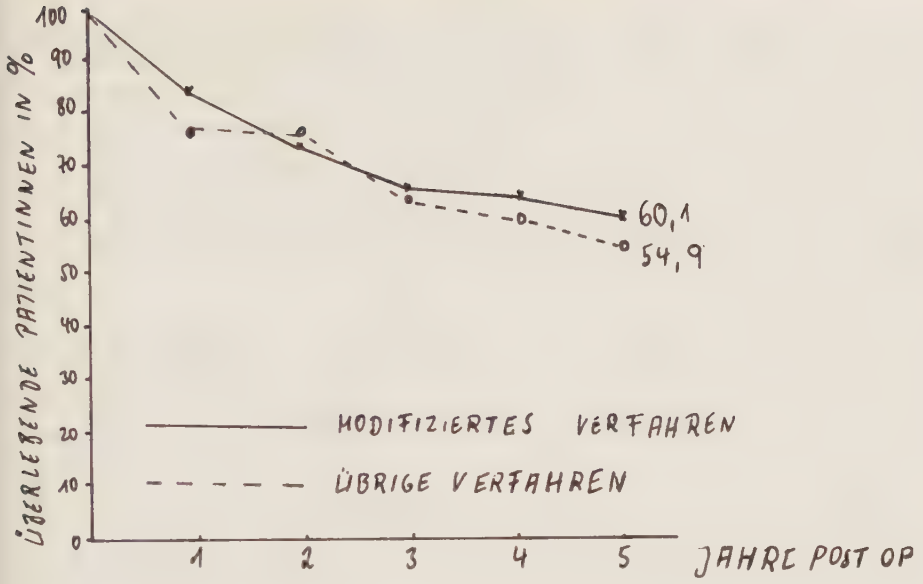

Abb. II Fünfjahresüberlebensrate in den Stadien I bis III bei verschiedenen operativen Verfahren

Operation	Stadium I			Stadium II			Stadium III		
	n ges.	5 J.Ü. n	5 J.Ü. %	n ges.	5 J.Ü. n	5 J.Ü. %	n ges.	5 J.Ü. n	5 J.Ü. %
modifiziertes Verfahren	81	67	82,7	76	39	51,3	26	4	15,4
übrige Verfahren	20	17	85,0	17	9	52,9	14	2	14,3

Tbl. 19 - Fünfjahresüberlebensrate in den verschiedenen Stadien bei unterschiedlichen Operationsmethoden

Eine Gegenüberstellung von lokal operierten und gleichermaßen behandelten, aber zusätzlich ovarektomierten Patientinnen, läßt eine schlechtere 5-Jahresüberlebensrate für die zweite Gruppe erkennen. Bis auf 29 Frauen, davon eine aus der Gruppe der ovarektomierten Patientinnen, wurde postoperativ zusätzlich bestrahlt.
Die in der Anzahl der Frauen stark differierenden Kollektive gestatten keine signifikante Aussage über den Wert einer Ovarektomie nach vorausgegangener Mammaamputation. Tbl. 20

Verfahren	n	Stadium I			Stadium II			Stadium III		
		n	5 J.Ü. n	%	n	5 J.Ü. n	%	n	5 J.Ü. n	%
lok. OP + Ovarekt.	36	0	0	0	18	9	50,0	18	2	11,1
nur lok. OP	198	101	84	83,2	75	39	52,0	22	4	18,2

Tbl. 20 - 5-Jahresüberlebensraten nach Mammaablatio und Ovarektomie

Bei den in der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn wegen eines Mamma-Karzinoms operierten Patientinnen betrug die 5-Jahres-Rezidivrate insgesamt 22,7 %. 15 von 101 Frauen im Stadium I bekamen ein Rezidiv in den ersten 5 postoperativen Jahren. Im gleichen Zeitraum bildete sich im Stadium II in 24 von 93 Fällen und im Stadium III in 14 von 40 Fällen ein lokales Rezidiv. Auffallend ist, daß diese Rezidive in 56,6 % innerhalb der ersten beiden postoperativen Jahre entstanden. Tbl. 21

Jahre p. op	Stadium I	Stadium II	Stadium III
1	3	5	8
2	6	5	3
3	2	6	2
4	3	6	0
5	1	2	1

Rezidive gesamt	n	%	n	%	n	%
	15	14,9	24	25,8	14	35
n gesamt	101		93		40	

Tbl. 21 - Zahl der Lokalrezidive beim operierten Mamma-Karzinom

Von insgesamt 53 Frauen, die unter einem Rezidiv litten, lebten nach 5 Jahren nur noch 22, das entspricht 41,5 %. Davon entfielen 8 Patientinnen auf das Stadium I, 12 auf das Stadium II und 2 auf das Stadium III.
In 43 Fällen bekamen die Patientinnen ein Lokalrezidiv, die nach dem modifizierten radikalen Operationsverfahren operiert worden waren, während in der Gruppe der anders behandelten Frauen in 10 Fällen ein Rezidiv entstand. Tbl. 22 und 23

Verfahren	Stadium I	Stadium II	Stadium III
Modifizierte Ablatio (temp. M. pect.minor Durchtr.)	12	20	11
Übrige Verfahren	3	4	3
Rezidive gesamt	15	24	14

Tbl. 22 - Zahl der Lokalrezidive des Mamma-Karzinoms bei unterschiedlichen Operationsverfahren

Stadium	Rezidive n	5 J.Ü.	
		n	%
I	15	8	53,3
II	24	12	50,0
III	14	2	14,3

Tbl. 23 - 5-Jahresüberlebensrate der Patientinnen mit einem Lokalrezidiv

In den Stadien I und II traten in 47 von insgesamt 194 Fällen in den ersten 5 Jahren nach der Operation Fernmetastasen auf. Es ist bemerkenswert, daß 23 Frauen neben der Metastasierung noch unter einem lokalen Rezidiv litten. Während die Rezidive in über 50 % in den ersten postoperativen Jahren entstanden, wurde die Fernmetastasierung meistens im 3 bis 5 Jahr nach der Operation klinisch manifest. Tbl. 24 und 25

Jahre P. OP	n = 101 Stadium I	n = 93 Stadium II
1	1	2
2	2	5
3	1	11
4	1	10
5	1	13

Metastasen ges.	n	%	n	%
	6	5,9	41	44,1

Tbl. 24 - Zahl der Metastasen beim operierten Mamma-Karzinom

Stadium	Metastasen n	5 J.Ü.	
		n	%
I	6	2	33,3
II	41	19	46,3

Tbl. 25 - 5-Jahresüberlebensrate post Op. bei späterer Metastasierung

Auf Grund der im 3. bis 5. postoperativen Jahr hohen Metastasenquote sind unter den Frauen, die insgesamt einen Zeitraum von 5 Jahren überlebten, mehrere mit einer bereits gesicherten Tochtergeschwulst.

Bei 110 von 234 behandelten Mamma-Karzinom-Patientinnen bildete sich während des ersten postoperativen Jahres ein Lymphödem des seitengleichen Armes, was einer Rate von fast 60 % entspricht. Nur in 8 Fällen (5,7 %) trat ein Ödem vorübergehend auf. Bei den restlichen 132 Frauen (94,3 %) blieb die Schwellung des Armes bestehen. Die Zuordnung zu den einzelnen Stadien läßt erkennen, daß der lokale Tumorbefund, regionale und ferne Metastasen keinen Einfluß auf die Entstehung eines postoperativen Lymphödems ausüben. Ein Vergleich zwischen unterschiedlichen Operationsmethoden und Lymphödemhäufigkeit macht keine positive oder negative Beeinflussung durch die Wahl der chirurgischen Therapie deutlich. Tbl. 26 und 27. Da fast alle Patientinnen nachbestrahlt wurden und eine Vergleichsgruppe fehlt, kann über den Zusammenhang von postoperativer Radiotherapie und Auftreten von Lymphödemen keine Aussage getroffen werden.

	n	Postoperative Lymphödeme	
	ges.	n	%
Stadium I	101	59	58,5
Stadium II	93	61	65,6
Stadium III	40	20	50,0

Tbl. 26 - Mamma-Karzinom. Postoperative Lymphödeme

Op Verfahren	n ges.	Postoperative Lymphödeme	
		n	%
modifiz. Op	183	109	59,6
übrige Verfahren	51	31	60,8

Tbl. 27 - Mamma-Karzinom. Postoperative Lymphödeme bei unterschiedlichen Operationsverfahren

VII Diskussion der eigenen Ergebnisse

Das auch heute in der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn gebräuchliche TNM-System hat im Vergleich zu unserer alten Stadieneinteilung den Vorteil, daß auf die Größe des Primärtumors Rücksicht genommen wird. Dadurch läßt sich eine weit bessere Klassifikation erreichen. Dies ist um so wichtiger, da Tumorgröße, regionale und ferne Metastasierung in einem proportionalen Verhältnis zu einander stehen. Es ist bisher durchaus möglich, daß ein Tumor einmal dem Stadium I unserer modifizierten Steinthal Klassifikation und einmal dem Stadium III des TNM-Systems zugeordnet wird. Damit ist ein direkter Vergleich mit Ergebnissen anderer Kliniken nicht mehr möglich.
Unsere präoperative Stadieneinteilung mußte intra- bzw. postoperativ nach Auswertung des histologischen Befundes in 25 % aller Fälle geändert werden. Nach Literaturangaben ist eine Korrektur in einem Drittel bis zur Hälfte aller Fälle notwendig. (148; 157)

Mit der Mammographie, durchgeführt in verschiedenen Röntgeninstituten, konnten wir eine zufriedenstellende Trefferquote von 87,2 % erreichen. In anderen Arbeiten wird die Treffsicherheit der Mammographie mit 85 bis 95 % angegeben. (68; 204)

Das Mamma-Karzinom trat in unserem Krankengut bevorzugt in den Altersgruppen der 40 bis 60 jährigen Frauen auf. Eine genaue Aufschlüsselung ergab, daß dies jedoch nur in den Stadien I und II zutraf. Im Stadium III fand sich eine zweigipflige Altersverteilungskurve mit einer Spitze bei den 30 bis 40 jährigen Frauen und einem zweiten Gipfel bei den über 70 jährigen Patientinnen.

Nahezu alle operierten Patientinnen wurden nachbestrahlt. Damit fand bei vielen Frauen im Stadium I sicherlich ein sog. "overtreatment" statt, wenn man die heute gültigen Richtlinien und Forderungen nach einer stadiengerechten Behandlung zu Grunde legt. (93; 125; 165; 212)

Als operatives Standardverfahren zur Therapie des Mamma-Karzinoms galt bei uns eine modifizierte radikale Mastektomie. Diese Operation unterscheidet sich von der klassischen Ablatio nach Halsted/Rotter in dem Punkt, daß der Musculus pectoralis minor nur temporär durchtrennt wird.

Die durchschnittliche 5-Jahresüberlebensquote der so behandelten Patientinnen betrug 60,1 %. Waren die axillären Lympknoten nicht befallen, lebten noch 82,7 % nach 5 Jahren. Bei positiven axillären Lymphknoten, alle Patientinnen im Stadium II, sank die Zahl der 5 Jahre überlebenden Frauen auf 51,3 %. Bei den aus unserem Krankengut anders behandelten Frauen waren nur geringfügige Abweichungen von den entsprechenden 5-Jahresüberlebensquoten zu verzeichnen.

Diese Resultate sind mit denen der Literatur weitgehend identisch. Die prognostische Bedeutung der regionalen Lymphknotenmetastasen wird deutlich. (213)

Auf eine parasternale Lymphknotenexstirpation wurde ebenso wie auf andere superradikale Operationen verzichtet, da diese Lymphabflußwege in der Regel postoperativ bestrahlt wurden.

36 Patientinnen in der Prämenopause und in der frühen Postmenopause wurden ovarektomiert, nachdem regionale oder ferne Metastasen nachgewiesen worden waren. Die Ergebnisse nach 5 Jahren waren schlechter als bei den nicht ovarektomierten Frauen. Es muß jedoch betont werden, daß auf Grund der unterschiedlichen Zahl und Zusammensetzung beider Gruppen keine Schlüsse aus dem Vergleich gezogen werden können. Da im übrigen die Ovarektomie bei uns meistens einen prophylaktischen Charakter hatte, können keine Angaben über Remissionen gemacht werden.

Mit dem ersten Auftreten eines lokalen Rezidivs verschlechtert sich die Prognose des Mamma-Karzinoms. (54; 92; 221)
In unserem Krankengut fanden wir eine Rezidivquote von insgesamt 22,7 % für den Zeitraum der ersten 5 postoperativen Jahre.

Die in der Literatur angegebenen Rezidivraten schwanken zwischen 2,3 und 58 %. (54; 56; 93; 122; 164) In 57 % bildeten sich die Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre. Von allen an einem Rezidiv erkrankten Frauen lebten nach 5 Jahren nur noch 41,5 %.
Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Operationsverfahren und Rezidiventstehung ließ sich an unserem Krankengut nicht nachweisen, da bei uns die angeblich mit einer hohen Rezidivquote belasteten Operationen nicht durchgeführt wurden. (6)
Zu diesen Verfahren gehören die in ihrer Radikalität eingeschränkten Operationen wie die subcutane Mastektomie, die Tylektomie oder die Quadrantenresektion.

23 Patientinnen litten unter einem Lokalrezidiv mit gleichzeitiger Fernmetastasierung, die meistens im 3 bis 5 postoperativen Jahr nachgewiesen wurde.

Dies ist auch eine Bestätigung für die schlechte Prognose der lokalen Rezidive. Solitäre Rezidive wurden, wenn möglich, chirurgisch entfernt. Beim disseminierten Wachstum wurde bestrahlt.
Die 5-Jahresüberlebensraten der Patientinnen mit späterer Metastasierung betrug im Stadium I nur 33,3 % und lag damit deutlich unter dem Niveau der nur an einem lokalen Rezidiv erkrankten Frauen.

Die Zahl der postoperativen Lymphödeme war in unserem Krankengut mit 60 % sehr hoch. Als eine Ursache muß die bei uns übliche vollständige Präparation der axillaren Gefäße vermutet werden. (231)
Da bei uns keine sehr eingeschränkten Operationsverfahren durchgeführt werden, fehlt in unserem Krankengut eine entsprechende Vergleichsgruppe. Die in unserer Klinik ausgeübte Methode, radikal unter temporärer Durchtrennung des M.pectoralis minor zu operieren, trägt sicherlich nicht zu einer Senkung der postoperativen Lymphödeme bei. Auch bei den übrigen von uns angewendeten radikalen Verfahren betrug die Lymphödemrate ungefähr 60 %. Fast alle ödematösen Schwellungen des Armes waren in dem Beobachtungszeitraum chronisch.
Beim Literaturvergleich findet sich für gleichermaßen radikale Operationsmethoden eine Lymphödemquote von 21 bis 34 %. (94)

Möglicherweise spielt auch die spezielle Schnittführung eine beeinflussende Rolle. So hatten fast ausnahmslos alle Patientinnen eine mehr vertikal verlaufende Operationsnarbe, wobei in einigen Fällen der obere Narbenpol unmittelbar in der Axilla lag. Durch stärkere Vernarbungen kann es dann zu einer mechanischen Verlegung der Armlymphdrainage kommen.

Die Entstehung der postoperativen Lymphödeme kann auch durch die damals bei uns fast obligate Nachbestrahlung begünstigt sein. Außerdem muß berücksichtigt werden, daß heute, im Gegensatz zu früher, nahezu nur noch die Mega-Volt Technik zur Anwendung gelangt. So wird auch verständlich, daß heute die Herabsetzung der Lokalrezidivrate auf die verbesserte Strahlentechnik zurückgeführt wird. (34; 142; 221)

Die Vielzahl der Publikationen und die unterschiedlichsten Behandlungsmethoden zeigen, daß es bis heute keiner Therapieform gelungen ist, die immer noch schlechte Prognose des Mamma-Karzinoms entscheidend zu verbessern. Fast alle chirurgischen Verfahren führen zu ähnlichen Spätresultaten. Auch die bei uns ausgeführte radikale modifizierte Mastektomie bringt keine Vorteile.
Aus diesen Gründen sollte man die stadiengerechte Chirurgie bevorzugen, d. h., die Pectoralismuskulatur schonen, wenn der Tumor nicht in die Faszie eingebrochen ist. Auch die Präparation der Axilla, auf die aus diagnostischen Gründen nicht verzichtet werden kann, sollte unter Erhaltung der perivaskulären Lymphbahnen durchgeführt werden.
Nicht nur aus kosmetischen Gründen sollte eine mehr waagerechte Schnittführung gewählt werden.

Da die Prognose des Mamma-Karzinoms in erster Linie von der okkulten Metastasierung bestimmt wird, muß die Frühdiagnostik und die Aufklärung der Bevölkerung weiter vorangetrieben werden.

VIII Zusammenfassung

Das Mamma-Karzinom zählt heute zu den häufigsten Krebserkrankungen der Frau, wobei eine Zunahme der Morbidität offensichtlich ist. Die Ätiologie des Brustkrebses ist noch ungeklärt. Epidemiologische Studien lassen eine multifaktorielle Genese vermuten.

Da Vorsorge und frühzeitige Erkennung des tumorösen Wachstums die besten Voraussetzungen für eine wirksame Behandlung darstellen, werden sogenannte Risikogruppen definiert. Mit Hilfe modernster Untersuchungsverfahren können heute bereits klinisch noch nicht diagnostizierbare Karzinome erkannt werden. Dabei erweist sich die sogenannte Tripeldiagnostik als eine besonders ergiebige Untersuchungsmethode. Die durch eine jährliche Mammografie vom Körper absorbierte Strahlendosis ist vertretbar.

Eine sinnvolle Therapie des Mamma-Karzinoms setzt eine einheitliche Nomenklatur und Stadieneinteilung voraus. Bewährt hat sich das TNM-System, das durch einen C-Schlüssel ergänzt werden kann.

Die Prognose des Mamma-Karzinoms steht meist bereits bei Stellung der Diagnose fest. Ein entscheidender Faktor ist die occulte Metastasierung. Die Art der chirurgischen Behandlung hat einen weit weniger großen Einfluß auf die Prognose, als früher angenommen wurde.

Immer mehr setzt sich eine stadiengerechte, individuell gestaltete operative Therapie durch. Superradikale Operationen führen zu keiner Lebensverlängerung und sind deshalb heute weitgehend verlassen worden. Auch die klassische Radikaloperation nach Halsted/Rotter findet immer weniger Anhänger, da sich durch eingeschränkte Operationsverfahren, die zum Teil mit einer Nachbestrahlung kombiniert werden, die gleichen Spätresultate erzielen lassen. Dabei sind die kosmetischen Ergebnisse deutlich besser. Die Tumorektomie und Quadrantenresektion müssen beim Vorliegen eines Karzinoms abgelehnt werden. Die Gründe liegen einerseits bei der nachgewiesenen

Multizentrizität der Krebszellen und beim mangelnden Sicherheitsabstand. Die subkutane Mastektomie kann als Behandlungsmethode beim Vorliegen eines Carcinoma in situ aus den oben erwähnten Gründen nicht bedenkenlos empfohlen werden, da in jedem Fall noch Brustdrüsengewebe zurückbleibt. Tumorektomie und subkutane Mastektomie ziehen hohe Rezidivraten nach sich. Mit dem ersten Auftreten von Rezidiven verschlechtert sich die Prognose eindeutig.

Solitäre Rezidive sollten immer, wenn möglich, chirurgisch entfernt werden. Eine Nachbestrahlung wird empfohlen.

Die Strahlentherapie, heute in der Mega-Volt-Technik durchgeführt, führt zu einer Abnahme der Lokalrezidive.

Bei allen nicht radikalen Operationen soll die Strahlentherapie als zusätzliche curative Maßnahme eingesetzt werden. Eine Ausnahme bilden Krebse im Stadium TIS und TI NO MO bei lateralem Tumorsitz, wo die Bestrahlung ein "overtreatment" darstellen würde.

Die alleinige Strahlenbehandlung des operablen Brustkrebses hat sich bei uns nicht durchsetzen können.

Beim primär metastasierenden Mamma-Karzinoms der Stadien II - IV wird in zunehmendem Maße die Hormon- und Chemotherapie als flankierende Behandlungsmethode nach Operation und Bestrahlung eingesetzt.

Beim Vorliegen von Fernmetastasen sollte sich die Operation auf eine einfache Mastektomie beschränken.

Mit der Hormon- und Cytostatikatherapie lassen sich objektive Remissionen erzielen. Ein eindeutig lebensverlängernder Effekt besteht nicht.

Mölicherweise führt die adjuvante Chemotherapie im Stadium II zu einer langfristigen Ergebnisverbesserung. Positive Ansätze zeichnen sich zur Zeit ab.

Die Immuntherapie befindet sich heute noch im Experimentierstadium, so daß eine Aussage über deren Nutzen noch nicht möglich ist.

IX Literaturverzeichnis

1) Amalric R.; Spitalier J.M
Kurative Cäsium-137-Teletherapie des Brustkrebses. Erste 5-Jahres Ergebnisse.
Strahlentherapie 145, 513 (1973)

2) Anglem T.J.; Leber R.E.
Characteristics of ten years survivors after radical mastectomy for cancer of the breast.
Amer J. Surg. 121, 363 (1971)

3) Anglem T.J.; Leber R.E.
The dubious case for conservative in operable cancer of the breast.
Ann. Surg. 176, 625 (1972)

4) Ansfield F.J.; Ramirez G.; Korbitz B.C.; Davis H.L.
Five-drug therapy for advanced breast cancer.
Cancer Chemoth. Rep. 55, 183 (1971)

5) Ansfield F.J.; Davis H.L.; Ellerby R.A.; Ramirez G.
A clinical trial of megestrol acetate in advanced breast cancer.
Cancer 33, 907 (1974)

6) Atkins H.; Hayward J.L.; Klugmann D.J.; Wayte A.B.
Treatment of early breast cancer. A report after ten years of a clinical trial.
Brit. med. J. II, 423 (1972)

7) Baclesse F.
Five years results in 431 breast cancers treated solely by roentgen rays.
Ann. Surg. 161, 103 (1965)

8) Baker L.H.; Vaughan C.B.
Evaluation of combination vs sequential cototoxic chemotherapy in the treatment of advanced breast cancer.
Cancer 33, 513 (1974)

9) Barshenova A.P.; Chachanaschwilli G.N.
"Carcinoma in situ" der Mamma
Zbl. Chir. 103, 790 (1978)

10) Barth V.; Heuck F.
Der Wert der Galaktographie zur Früherkennung des Mamma-Karzinoms.
Dtsch. Ärztebl. 29, 1929 (1976)

11) Beatson G.T.
On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma. Suggestions für a new method of treatment with illustrative cases.
Lancet 2, 104, 162 (1896)

12) Beller F.K.; Möhlen K.
Operative Behandlung des Mamma-Karzinoms.
Med. Welt 29, 77 (1978)

13) Berg J.W.; Robbins G.F.
A late look at the safety of aspiration biopsy.
Cancer 15, 826 (1962)

14) Berndt H.; Landmann R.
Zwei epidemiologische Typen des Mamma-Karzinoms.
Arch. Geschwulstforschung 33, 157 (1969)

15) Berndt G.; Stender H.S.
Die Östrogen-Gestagen-Kombinationsbehandlung des metastasierenden Mamma-Karzinoms mit SH 834
Dtsch. Med. Wschr. 48, 2399 (1970)

16) Betzler M.; Schlag P.; Schreml W.; Herfarth C.
Mamma-Karzinom. Stadieneinteilung-Therapie und Nachsorge.
Med. Klin. 73, 633 (1978)

17) Bindewaldt H.; Geier G.; Schlag P.
Zur Wertigkeit der Tripeldiagnostik für die chirurgische Therapie des Mamma-Karzinoms.
Chirurg 48, 531 (1977)

18) Bittscheid H.; Käufer C.
Lokalrezidive nach Mamma-Karzinom in : Beiträge zur Mammachirurgie
Marseille Verl. München, Seite 81 (1977)

19) Blumenschein R.; Cardenas J.O.; Freireich E.J.
FAC Chemotherapy for breast cancer
Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. 15, 193, 839, (1974)

20) Börner P.; Heidenreich W.; Majewski A.
Zur klinischen Problematik der in situ-Karzinome der Mamma.
Chirurg 47, 610 (1976)

21) Bohle A.; Burger E.; Fischbach H.; Schöll A.
Die Bedeutung der Barr'schen Körperchen beim Mamma-Karzinom
Langenbecks Arch. Chir. 331, 392 (1965)

22) Bohmert H.; Haas W.
Rekonstruktion der weiblichen Brust nach radikaler Mastektomie. In: Beiträge zur Mammachirurgie
Marseille Verl. München, Seite 93 (1977)

23) Bonadonna G.; Brambilla C.; Bajetta E.
Adriamycin used in combination with conventional agents in the treatment of solid tumors.
Ergebnisse der Adriamycin-Therapie.
Adriamycin Symposium, Frankfurt/Main
Springer Verl. Berlin-Heidelberg-New York, Seite 12 (1975)

24) Bonadonna G.; Brusamolino E.; Valagussa P.
Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer.
N. Engl. J. Med. 294, 405 (1976)

25) Boquoi E.; Kreuzer G.
Punktionszytologie der Mamma
Dtsch. Ärztebl. 71, 3227 (1974)

26) Bothmann G.; Rummel H.; Kubli F.
Punktionszytologie bei Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse.
Diagnostik 7, 791 (1974)

27) Brambilla C.; De Lena M.; Rossi A.
Response and survival in advanced cancer after two non-cross-resistant combinations trial.
Brit. Med. J. I, 801 (1976)

28) Breast Cancer Group
Results of studies of the cooperative Breast Cancer Group.
Cancer Chemoth. Rep. 41, 1 (1964)

29) Brunner K.W.
Erfahrungen mit der zytostatischen Kombinationstherapie beim hormonresistenten metastasierenden Mamma-Karzinom.
Schweiz. Med. Wschr. 99, 1298 (1969)

30) Brunner K.W.
Die zytostatische und hormonale Therapie des Mamma-Karzinoms
Schweiz. Z. Gyn. Gebh. 3, 325 (1972)

31) Bußmann J.P.; Loewe K.R., Hasselberger J.
Zur Diagnostik der Mammatumoren.
Fortschr. Med. 91, 1251 (1973)

32) Cady B. Changing patterns of breast cancer.
Arch. Surg. 104, 266 (1972)

33) Cady B. Modern management of breast cancer. A point of view.
Arch. Surg. 104, 270 (1972)

34) Cancer Research Campaign
Management of early cancer of the breast.
Report on an international multicentre trial supported by the Cancer Research Campaign.
Brit. Med. J. I, 1035 (1976)

35) Carbone P.P.
Chemotherapy in the treatment strategy of breast cancer.
Cancer 36, 633 (1975)

36) Cole M.P.
The place of radiotherapy in the management of early breast cancer. A support of two clinical trials.
Surg. Gynec. Obstet. 131, 1055 (1970)

37) Cooper R.C.
Combination chemotherapy in hormone resistant breast cancer.
Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 10, 15 (1969)

38) Crile G.
Results of simple mastectomy in the treatment of operative stage I cancer of the breast.
Ann. Surg. 168, 330 (1968)

39) Crile G.
Low incidence of morbidity of local recurrence after conservative operations for cancer of the breast.
Ann. Surg. 175, 249 (1972)

40) Crile G.
Breast cancer. Relationship of the size of the tumor and the size of involved nodes to survival.
Amer. J. Surg. 124, 35 (1972)

41) Crile G.
Wieviel Chirurgie beim Mamma-Karzinom?
Medizin 16, 9 (1973)

42) Crile G.; Esselstyn C.B.; Hermann R.E.; Hoerr S.O.
Partial mastectomy for carcinoma of the breast.
Surg. Gynec. Obstet. 136, 929 (1973)

43) Cutler S.J.; Black M.M.; Mark T.; Harvei S.; Freeman C.
Further observations on prognostic factors in cancer of the female breast.
Cancer 24, 653 (1969)

44) Dahl-Iversen E.; Tobiassen T.
Radical mastectomy with parasternal and supraclavicular dissection for mammary carcinoma.
Ann. Surg. 157, 170 (1963)

45) Dao T.L.; Nemok T.
An evaluation of adrenalectomy and androgen in disseminated mammary carcinoma.
Surg. Gynec. Obstet. 121, 1257 (1965)

46) Dargent M.; Mayer M.; Hallonet P.
Nos tendances therapeutiques pour les formes operables du cancer du sein.
Ann. Chir. 26, 275 (1972)

47) Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
Praxis der Krebsbehandlung in der Chirurgie
Mamma-Karzinom
Mitteilung der deutschen Gesellschaft für Chirurgie K 1 (1976)

48) De Waard F.
A prospective study in general practice on breast cancer risk in postmenopausal women.
J. nat. Cancer Inst. 52, 153 (1974)

49) Dmochowski L.
Der Virusfaktor bei der Genese des Mamma-Karzinoms. Gegenwärtiger Stand der Erkenntnisse.
Triangel 12, 37 (1973)

50) Dodd G.D.; Wallace J.D.; Freundlich I.M.; Marsh L.; Zermino A.
Thermography and cancer of the breast.
Cancer 23, 797 (1969)

51) Dold U.
Immuntherapie des Krebses. Realität oder Hoffnung?
Langenbecks Arch. Chir. 339, 115 (1975)

52) Drings P.; Fritsch H.; Schmidt Hermes H.J.
Erfahrungen mit Drostanolon Propionat beim metastasierenden Mamma-Karzinom
Ther. der Gegenwart 111, 547 (1972)

53) Durst J.; Geisbe H.; Koslowski L.
Zur Indikation und Technik der eingeschränkten Mamma Ca Operation.
Dtsch. Med. Wschr. 99, 1462 (1974)

54) Durst J.
Häufigkeit des lokalen Brustkrebsrezidivs nach eingeschränkter Radikaloperation. In: Beiträge zur Mammachirurgie
Marseille Verl. München, Seite 85 (1977)

55) Ehrhart H.
Zellzyklus und Krebs-Chemotherapie.
Langenbecks Arch. Chir. 339, 127 (1975)

56) Eichhorn H.J.; Lessel A.
Der Aussagewert klinischer Forschungsmethoden für die Auseinandersetzung um die beste Behandlung des Mamma-Karzinoms.
Med. Klin. 59, 1902 (1973)

57) Engelsmann E.; Persijn J.P.; Korsten C.B.; Cleton F.J.
Oestrogen receptor in human breast cancer tissue and response to endocrine therapy.
Brit. Med. J. IV, 750, (1973)

58) Evers R.; Römer M.
Vergleichende Untersuchungen über die unterschiedlichen Strahlenbelastungen bei Film- und Xero-Radiographie.
Fortschr. Röntgenstr. 123, 69 (1975)

59) Fergason J.L.
Liquid cristales
Scientific American 211, 77 (1964)

60) Finney R.
Adjuvant chemotherapy in the radical treatment of carcinoma of the breast. A clinical trial.
Am. J. Roentgenol. 111, 137 (1971)

61) Fischedick O.; Evers R.
Möglichkeiten und Grenzen der Xeroradiographie der Brust.
Fortschr. Röntgenstr. 119, 389 (1973)

62) Fisher B.; Ravdin R.G.; Ausman R.K.
Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast.
Ann. Surg. 168, 337 (1968)

63) Fisher B.
Cancer of the breast, size of neoplasma and prognosis.
Cancer 24, 1071 (1969)

64) Fisher B.; Slack N.H.
Number of lymph nodes examined and the prognosis of breast cancer.
Surg. Gynec. Obstet. 131, 79 (1964)

65) Fisher B.; Slack N.H. Cavanaough P.J.; Gardner B.; Ravdin R.G.
Postoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer. Results of the NSABP clinical trial.
Ann. Surg. 172, 711 (1970)

66) Fisher B.; Carbone P.; Economon S.G.
L-Phenyl alanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. A report of early findings.
N.Eng. J.Med. 292, 117 (1975)

67) Frischbier H.J.
Röntgenologische und chemotherapeutische Verfahren zur Frühdiagnostik des Mamma-Karzinoms.
Arch. Gynäk. 219, 78 (1975)

68) Frischbier H.J., Lohbeck H.U.
Frühdiagnostik des Mamma-Karzinoms
E. Thieme-Verl. Stuttgart, Seite 105, 220, 280 (1977)

69) Fracchia A.A.; Farrow J.H.; Miller T.H.
Hypophysectomy as compared with adrenalectomy in the treatment of advanced carcinoma of the breast.
Surg. Gynec. Obstet. 133, 241 (1971)

70) Frahm H.
Therapie des metastasierenden Mamma-Karzinoms.
In: Spezielle Chirurgie für die Praxis
Hsg. Baumgartl, Kremer, Schreiber
Thieme Verl., Stuttgart, Band I, Teil 2,
Seite 37, (1975)

71) Gall F.P., Schick A.
Radikaloperation beim lokalen Karzinomrezidiv
nach vorausgegangener Mammaamputation.
Klinikarzt 7, 159 (1978)

72) Gallmeier W.M.; Bruntsch U.; Schmidt C.G.
Die Chemotherapie des metastasierenden Mamma-
Karzinoms.
Dtsch. Med. Wschr. 100, 35 (1975)

73) Gardner B.
Current concepts in the treatment of advanced
breast cancer.
Oncology 26, 188 (1972)

74) Gesellschaft zur Bekämpfung des Krebses
Mamma-Karzinom
GBK Mitteilungsdienst 13, 14; 14, 11 (1976)

75) Geier G.; Kraus H.; Schuhmann R.
Differentialzytologie an der Mamma?
Fortschr. Med. 34, 1405 (1974)

76) Geissler K.H.; Rummel W.; Weishaar J.; Kindermann G.
Erste Erfahrungen mit der Plattenthermographie nach
Tricoire bei der Diagnostik von Erkrankungen der
Brustdrüse
Geburtsh. und Frauenheilk. 34, 307 (1974

77) Gelinsky P.; Hirche U.; Rosin D.
Die röntgenologische Diagnostik des Mamma-Karzinoms
Chirurg 46, 541 (1975)

78) Georgi P.
Szintigraphischer Nachweis von Knochenmetastasen.
Diagnostik 7, 715 (1974)

79) Gershon-Cohen J.
Mammography, thermographie und xerography.
Cancer 17, 108 (1967)

80) Goldenberg I.S.; Hayes M.A.
Hormonal therapy of metastatic female breast carcinoma.
Cancer 14, 705 (1961)

81) Goldenberg I.S.; Waters N.; Ravdin R.S.
Androgenic therapy for advanced breast cancer in woman.
A report of the cooperative Breast Cancer Group.
JAMA 223, 1267 (1973)

82) Gorins A.
Le traitement hormonal du cancer du sein avancé par le propionate de drostanolone.
Bull. Cancer 58, 511 (1971)

83) Gros C.M.; Bourjat P.; Gautherie M.
Die Diagnose von Brustkarzinomen durch Infrarot-Thermographie.
Fortschr. Röntgenstr. 116, 669 (1972)

84) Gross R.
Krebs-Chemotherapie bei soliden Tumoren - heutiger Stand.
Langenbecks Arch. Chir. 339, 107 (1975)

85) Grundmann E.; Nienhaus H.
Pathologie des Mamma-Karzinoms.
Chirurg 46, 533 (1975)

86) Haagensen C.D.
Diseases of the breast.
Sannders Comp. Philadelphia, Seite 15 (1956)

87) Haagensen C.D.; Honslay S.B.; Guttmann R.J.; Habif D.V.;
Kister S.J.; Markowitz A.M.; Saivger G.; Tretter P.;
Wiedel P.D.; Colley E.
Metastasis of carcinoma of the breast to the periphe
of the regional lymphnode filter.
Ann. Surg. 169, 174 (1969)

88) Haagensen C.D.
Carcinoma of the breast in its earlier stages in
breast.cancer.
Year Book Medical Publishers
INC Chigaco, Seite 405, (1970)

89) Hall T.C.; Dederick M.M.; Nevinny H.B.; Muench H.
Prognostic value of response of patients with breast
cancer to therapeutic castration.
Cancer Chemoth. Rep. 31, 47 (1963)

90) Handley R.S.
The early spread of breast cancer and its bearing
on operative treatment.
Brit. J. Surg. 51, 206 (1964)

91) Harris C.C.
The carcinogenicity of anticancer drugs: a hazard
in man.
Cancer 37, 1014 (1976)

92) Heilmann H.P.
Strahlentherapie des Mamma-Karzinoms.
Freiburger Chirurgengespräch 1974

93) Heilmann H.P.
Strahlentherapeutische Maßnahmen im Behandlungsplan
des Mamma-Karzinoms.
Chirurg 46, 554 (1975)

94) Henningsen B.; Amberger H.
Die operative Prophylaxe des Lymphödems bei radikal
Mammachirurgie. In: Beiträge zur Mammachirurgie.
Marseille Verl., München, Seite 63, (1977)

95) Herfarth C.
Chirurgische Therapie des Mamma-Karzinoms.
Med. Klinik 65, 1770 (1970)

96) Hermanutz K.D.; Boldt I.; Thurn P.
Der klinisch okkulte Brustkrebs und die Frühdiagnose des Mamma-Karzinoms.
Fortschr. Röntgenstr. 120, 578 (1974)

97) Hermanutz K.D.; Thelen M.; Thurn P.
Die Diagnose des Mamma-Karzinoms unter dem Aspekt der Wachstumsrate.
Fortschr. Röntgenstr. 123, 162 (1975)

98) Hernandez-Richter H.J.; Pöschl M.; Wuppermann T.
Zur Therapie des Mamma-Karzinoms.
Münch. Med. Wschr. 26, 980 (1971)

99) Herting W.; Gresselmeyer G.
Zur Einteilung und Prognose des Mamma-Karzinoms.
Fortschr. Med. 34, 1398 (1974)

100) Hoeffken W.; Lanyi M.
Röntgenuntersuchung der Brust.
Technik, Diagnostik, Differentialdiagnose, Ergebnisse.
Thieme Verl., Stuttgart, Seite 38, (1973)

101) Hoeffken W.
Vorsorgeuntersuchung der weiblichen Brust.
Dtsch. Ärztebl. 7, 445 (1974)

102) Hoeffken W.; Heuß K.
Gibt es wirklich ein Strahlenrisiko durch Mammagraphie?
Dtsch. Ärztebl. 3, 151 (1977)

103) Horsley J.S.; Horsley G.W.
Twenty years experience with prophylactic bilateral oophorectomy in the treatment of carcinoma of the breast.
Ann. Surg. 155, 935 (1962)

104) Huhn F. O.
Die axillären Lymphknoten beim Mamma-Karzinom.
Geburtsh. und Frauenheilk. 26, 164 (1966)

105) Hultborn A.; Hulten L.; Roos B.; Rosencrantz M.; Rosengren B.; Ahren C.
Effectiveness of axillary lymph node dissection in modified radical mastectomy with preservation of pectoral muscles.
Ann. Surg. 179, 269 (1974)

106) Humphrey L.J.; Jewell W.R.
Chemotherapy for recurrent carcinoma of the breast.
Oncology 26, 223 (1972)

107) Isard H.J.
Thermographic "edge sign" in breast carcinoma.
Cancer 30, 957 (1972)

108) Johnstone F.R.C.
Results of treatment of carcinoma of the breast based on pathologic staging.
Surg. Gynec. Obstet. 134, 211 (1972)

109) Jones S.E.; Durie B.G.M.; Salmon S.E.
Combination chemotherapy with adriamycin and cyclophosamide for advanced breast cancer.
Cancer 36, 90 (1975)

110) Kaae S.; Johansen H.
Breast cancer. Five year results: Two random series of simple mastectomy with postoperative irradiation versus extended radical mastectomy.
Am. J. Roentgenol. 87, 82 (1962)

111) Kaae S.; Johansen H.
Simple mastectomy plus postoperative irradiation by the method of Mc Whirter for mammary carcinoma.
Ann. Surg. 170, 895 (1969)

112) Kennedy B.J.; Fortuny I.E.
Therapeutic castration in the treatment of advanced breast cancer.
Cancer 17, 1197 (1964)

113) Kennedy B.J.
The role of castration in breast cancer.
Arch. Surg. 88, 743 (1964)

114) Kennedy B.J.; French L.
Hypophysectomy in advanced breast cancer.
Amer. J. Surg. 110, 411 (1965)

115) Kennedy B.J.
Hormone therapy for advanced breast cancer.
Cancer 18, 1551 (1965)

116) Kennedy B.J.
Hormone therapy in operable breast cancer.
Cancer 24, 1345 (1969)

117) Kern-Bontke E.
Bedeutung des Sex-Chromatins für die hormonale Behandlung des Mamma-Karzinoms.
Rhein. Ärztebl. 8, 188 (1968)

118) Kessler E.
Stillen und Brustkrebs.
Dtsch. Med. Wschr. 93, 639 (1968)

119) Kett K.; Lukacs L.; Zadravecz G.
Beiträge zur Kritik des TNM-Gradings bei Brustkrebspatientinnen.
Bruns' Beitr. Klin. Chir. 221, 93 (1974)

120) Kister S.V.
Die Therapie des Mamma-Karzinoms.
Langenbecks Arch. Chir. 337, 729 (1974)

121) Koller T.; Stamm H.
Prognostische Beurteilung des Mamma-Karzinoms.
Schweiz. Med. Wschr. 104, 212 (1974)

122) Krebs H.
Richtlinien zur operativen Behandlung des Mamma-Karzinoms.
Chirurg 46, 548 (1975)

123) Kreuzer G.; Boquoi E.; Meyer R.D.
Die Diagnostik gut- und bösartiger Mammatumoren.
Dtsch. Med. Wschr. 98, 691 (1973)

124) Kreuzer G.; Boquoi E.
Die Tripel-Diagnostik gut- und bösartiger Mammatumoren.
Geburtsh. und Frauenheilk. 34, 279 (1974)

125) Kuttig H.
Die Strahlentherapie des Mamma-Karzinoms.
Langenbecks Arch. Chir. 332, 623 (1972)

126) Lacour J.; Bucalossi P.; Cacers E.; Jacobelli G.; Koszarowski T.; Rumeau-Rouquette C.; Veronesi U.
Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection.
Cancer 37, 206 (1976)

127) Lambrecht W.; Büttner D.; Ries P.; Kinne W.
Zur Bedeutung der Zytologie in der Diagnose des Mamma-Karzinoms. In: Beiträge zur Mammachirurgie.
Marseille Verl., München, Seite 37, (1977)

128) Leutner R.
Todesursachenstatistik 1971, 1972.
Bundesgesundheitsblatt 18, 5 (1975)

129) Lewison E.F.
The surgical treatment of breast cancer. A historical and collective review.
Surgery 34, 904 (1953)

130) Lewison E.F.
Prophylactic versus therapeutic castration in the total treatment of breast cancer.
Obstet. Gynec. Survey 17, 769 (1962)

131) Lewison E.F.
Castration in the treatment of operable breast cancer.
Cancer 24, 1297 (1969)

132) Lilienfeld A.M.
The epidemiology of breast cancer.
Cancer Res. 23, 1503 (1963)

133) Livingston S.F.; Arlen M.
The extended extrapleural radical mastectomy. Its role in the treatment of carcinoma of the breast.
Ann. Surg. 179, 260 (1974)

134) Luft R.; Olivecrona H.; Ikkos D.; Nilsson L.B.; Sjögren H.
Hypophysectomy in the treatment of malignant tumors.
Am. J. of Med. 21, 728 (1956)

135) Lundgren B.; Jakobsson S.
Single view mammography. A simple and efficient approach to breast cancer screening.
Cancer 38, 1124 (1976)

136) Maass H.
Einige Gesichtspunkte zur Ätiologie, Diagnostik und Therapie des Mamma-Karzinoms.
Materia Medica Nordmark XXI, 3 (1969)

137) Maass H.; Engel B.; Hohmeister H.; Lehmann F.; Trams G.
Estrogen receptors in human breast cancer tissue.
Amer. J. Obstet. Gynec. 113, 377 (1972)

138) Maass H.
Epidemiologie und Endokrinologie des Mamma-Karzinoms.
Sandorama 1 (1975)

139) Mac Donald I.
Endocrine ablation in disseminated mammary carcinoma.
Surg. Gynec. Obstet. 115, 215 (1962)

140) Martz G.
Der heutige Stand der Hormonbehandlung der metastasierenden Krebskrankheiten.
Schweiz. Rdsch. Med. 56, 1625 (1967)

141) Maurer G.
Leistungen und Grenzen chirurgischer Krebsbehandlung.
Langenbecks Arch. Chir. 339, 65 (1975)

142) Mc Donald A. M.; Simpson J.S.; Mac Intyre J.
Treatment of early cancer of the breast.
Histological staging and role of radiotherapy.
Lancet 22, 1098 (1976)

143) Menges V.
Wert und Strahlenrisiko mammographischer Kontrolluntersuchungen.
Dtsch. Ärztebl. 48, 2855 (1977)

144) Minton J.P.
The response of breast cancer patients with bone pain to L-Dopa.
Cancer 33, 358 (1974)

145) Möbius G.; Wittstock G.
Zum biologischen Verhalten des Mamma-Karzinoms in Abhängigkeit vom histologischen Typ.
Frankf. Z. Path. 74, 659 (1965)

146) Mühlberger G.; Lauth G.
Die atypischen Gefäße der weiblichen Brust bei der Plattenthermographie.
Geburts. und Frauenheilk. 35, 177 (1975)

147) Müller R.; Barth V.; Heuck F.
Plattenthermographie der Mamma. Erste Erfahrungen mit einer neuen thermographischen Untersuchungsmethod
Dtsch. Med. Wschr. 99, 72 (1974)

148) Mutzner F.; Amgwerd R.; Gessner U.
Prognose des lokalen primären Mamma-Karzinoms unter der bisherigen Therapie.
Schweiz. Med. Wschr. 107, 992 (1977)

149) Nagel G.A.; Senn H.J.; Rennert K.H.
Fortschritt in der Behandlung des metastasierenden Mamma-Karzinoms.
Schweiz. Rdsch. Med. 60, 1460 (1971)

150) Nagel G.A.
Das Mamma-Karzinom der Frau. Neue Möglichkeiten der zytostatischen Chemotherapie unter besonderer Berücksichtigung des Antibiotikums Adriamycin.
Round table Gespräch: Solide Tumoren
Freiburg im Breisgau 15. November 1975

151) Nissen-Meyer R.
Suppression of ovarian function in primary breast cancer.
in: Prognostic factors in breast cancer
Hsg. Forrest, Kunkler.
Livingstone Verl. Edinburgh, London, Seite 139 (1968)

152) Nissen-Meyer R.; Kjellgren K.; Manson B.
Preliminary report of the Sandinavian Adjuvant Chemotherapy Study Group.
Cancer Chemother. Rep. 55, 561 (1971)

153) Nowakowski H.
Die endokrine und zytostatische Behandlung des metastasierenden Mamma-Karzinoms.
Dtsch. Med. Wschr. 100, 35 (1975)

154) Oeser H.; Koeppe P.; Rach K.
"Das vermeintliche Krebsrisiko der Mammographie."
Fortschr. Röntgenstr. 125, 487 (1976)

155) Ott G.; Beranek P.; Susemihl D.
Die Diagnosesicherung (C-Schlüssel), eine notwendige Ergänzung der TNM Klassifizierung beim Brustkrebs.
Z. Krebsforsch. 77, 262 (1972)

156) Ott G.
Allgemeine Onkologie des Mamma-Karzinoms.
Langenbecks Arch. Chir. 332, 597 (1972)

157) Ott G.
Mamma-Karzinom.
In: Standardisierte Krebsbehandlung
Hsg. Ott, Kuttig, Drings
Springer Verl. Berlin, Heidelberg, New York,
Seite 91, (1974)

158) Paterson R.; Russel M.H.
Clinical trials in malignant disease.
Breast cancer: Value of irradiation of the ovaries.
J. Fac. Radiol. 10, 130 (1959

159) Pearson O.H.; Ray B.S.
Hypophysectomy in the treatment of metastatic
mammary cancer.
Amer. J. Surg. 99, 544 (1960)

160) Perevodchikova N.J.
Krebschemotherapie bei inkurablen Krebskranken?
Langenbecks Arch. 339, 99 (1975)

161) Petersen H.; Kremer K.; Merguet H.
Zur Diagnostik der Mammatumoren unter besonderer
Berücksichtigung des klinischen Befundes und der
Mammographie.
Aktuelle Chir. 9, 313 (1974)

162) Petersen H.; Meyer W.
Verschleppung von Diagnose und Therapie bei Mamma-
tumoren.
Med. Klin. 69, 1889 (1974)

163) Petit J.C.; Klein T.; Rodier D.
Traitement hormonal du cancer du sein avancé par le
propionate de drostanolone.
Bull. Canoer 58, 511 (1971)

164) Petracic b.; Weber V.
Ergebnisse einer erweiterten Mamma-Radikaloperation.
Zbl. Chir. 49, 1472 (1970)

165) Pichlmayr R.; Grotelüschen B.
Chirurgische Therapie.
Springer Verl. Berlin, Heidelberg, New York,
Seite 65, (1978)

166) Powles T.J.; Dowstett M.; Easty D.M.
Breast cancer osteolysis, bone metastases and anti-osteolytic effect of Aspirin.
Lancet 20, 608 (1976)

167) Prechtel K.
Beziehung der Mastopathie zum Mamma-Karzinom.
Fortschr. Med. 90, 211 (1972)

168) Ravdin R.G.; Lewison E.F.; Slack N.H.
The worth of prohylactic oophorectomy in the treatment of operable breast cancer.
Surg. Gynec. Obstet. 131, 1055 (1970)

169) Remé H.
Das Mamma-Karzinom.
Chir. Praxis 15, 213 (1971)

170) Remé H.
Spezielle diagnostische Verfahren.
Langenbecks Arch. Chir. 332, 611 (1972)

171) Remé H.
Behandlung des metastasierenden Mamma-Karzinoms.
Zbl. Chir. 101, 8 (1976)

172) Rissanen P.M.
Cancer of the breast in woman. A retrospective clinical study of 2416 cases.
Strahlentherapie 137, 393 (1969)

173) Rissanen P.M.; Holsti P.
Vergleich zwischen konservativer und radikaler Chirurgie, kombiniert mit Strahlentherapie, bei der Behandlung des Brustkrebses im Stadium I.
Strahlentherapie 147, 370 (1974)

174) Sachs H.; Maass H.
Zur Epidemiologie des Brustdrüsen-Karzinoms der Frau.
Dtsch. Med. Wschr. 96, 1701 (1971)

175) Salomon A.
Beiträge zur Pathologie und Klinik der Mamma-Karzinome.
Langenbecks Arch. Chir. 103, 573 (1913)

176) Scherer E.
Neue Entwicklungen in der Strahlentherapie maligner Tumoren.
Rhein. Ärztebl. 21, 1031 (1977)

177) Scherer E.
Grundlagen und Durchführung der Strahlenbehandlung beim Brustkrebs der Frau.
Rhein. Ärztebl. 21, 1037 (1977)

178) Schiemer H.G.
Morbidität und Letalität des Mamma-Karzinoms.
Fortschr. Med. 88, 868 (1970)

179) Schlag P.; Betzler M.; Geier G.; Herfarth C.
Mamma-Karzinom. Diagnostische Möglichkeiten, Forderungen und Grenzen.
Med. Klin. 73, 609 (1978)

180) Schmähl D.
Kanzerogene Substazen.
Dtsch. Ärztebl. 2, 89 (1977)

181) Schnepper E.; Cramer H.
Kritische Betrachtung über den Wert der Hypophysen-ausschaltung durch Radiogoldimplantation bei metastasierenden Mamma-Karzinomen.
Bruns' Beitr. Klin. Chir. 209, 184 (1964)

182) Schöndorf N.; Naujocks H.
Die Aspirationszytologie bei Mammatumoren.
Fortschr. Med. 34, 1400 (1974)

183) Schöndorf N.
Plattenthermographie und Aspirationszytologie in der Diagnostik von Brustdrüsentumoren.
Klinikarzt 6, 585 (1977)

184) Schürmann K.; Voth D.
Neurochirurgie
in: Spezielle Chirurgie für die Praxis
Hsg. Baumgartl, Kremer, Schreiber
Thieme Verl., Stuttgart, Band I, Teil 2, Seite 944 (1975)

185) Schwaiger M.
Aktuelle Chirurgie des Mamma-Karzinoms.
Langenbecks Arch. Chir. 332, 619 (1972)

186) Seay D.G.; Bradshaw J.D.; Nicol N.T.
Clinical experience with drostanolone propionate in breast carcinoma.
Cancer Chemother. Rep. 56, 89 (1972)

187) Seidmann H.
Cancer of the breast. Statistical and epidemiological dates.
Cancer 23, 1355 (1969)

188) Seifert J.
Das Mamma-Karzinom - Eine diagnostische Herausforderung.
Klinikarzt 6, 555 (1977)

189) Senn H.J.
Prophylaktische intra- oder postoperative Krebs-Chemotherapie?
Langenbecks Arch. Chir. 339, 85 (1975)

190) Shingleton W.W.; Sedransk N.; Johnson R.O.
Chemotherapy of breast carcinoma.
Oncology 26, 287 (1972)

191) Siewert R.; Rauschecker H.; Köbberling J.; Douwes F.R.
Mamma-Karzinom - Diagnostische und therapeutische Probleme.
Dtsch. Ärztebl. 3, 145 (1977)

192) Siewert R.; Rauschecker H.; Schauer A.; Rahlf G.
Behandlungsprinzipien des Mamma-Karzinoms in der Kooperation von Chirurgen und Pathologen.
In: Beiträge zur Mammachirurgie.
Marseille Verl., München, Seite 43 (1977)

193) Singhakowinta A.; Vaitkevicitius V.K.; Henderson M.D.
Bilateral adrenalectomy in selected patients with carcinoma of the breast.
Surg. Gynec. Obstet. 138, 689 (1974)

194) Smith G.U.; Smith O.W.
Carcinoma of the breast: Results, evaluation of x-radiation and relation of age and surgical castration to length of survival.
Surg. Gynec. Obstet. 97, 508 (1953)

195) Snell L.; Graham S.
Social trauma as related to the cancer of the breast.
Brit. J. Cancer 25, 721 (1971)

196) Southwick H.W.; Slaughter D.P.; Humphrey L.J.
Chirurgie der weiblichen Brust.
Schattauer Verl., Stuttgart, New York, Seite 132, 140 (1973)

197) Staszewski J.
Age at menarche and breast cancer.
J. nat. Cancer Inst. 47, 935 (1971)

198) Steinthal O.
Zur Dauerheilung des Brustkrebses.
Bruns' Beitr. Klin. Chir. 47, 226 (1905)

199) Stephan R.
Die operative Reduktion des Nebennierengewebes in der Behandlung des inoperablen Karzinoms.
Dtsch. Zschr. Chir. 195, 170 (1926)

200) Stjernsward J.
Decreased survival related to irradiation postoperatively in early operable breast cancer.
Lancet 30, 1285 (1974)

201) Stoll P.
Mamma-Karzinom.
Dtsch. Ärztebl. 47, 2799 (1977)

202) Strax P.; Venet L.; Shapiro S.
Value of mammography in reduction of mortality from breast cancer in mass screening.
Amer. J. Radiol. 117, 680 (1973)

203) Tancini G.; Rossi A.
Surgery and chemotherapy in early breast cancer.
Schweiz. Med. Wschr. 107, 1005 (1977)

204) Thurn P.; Bücheler E.
Einführung in die Röntgendiagnostik.
Thieme Verl., Stuttgart, Seite 457 (1974)

205) Töllner D.; Bockslaff H.; Rippel W.
Technik und klinische Aspekte der Galaktographie.
Klinikarzt 4, 507 (1975)

206) Tormey D.C.
Combined chemotherapy and surgery in breast cancer: a review.
Cancer 36, 881 (1975)

207) Treves N.
An evaluation of prophylactic castration in the treatment of mammary carcinoma. An analysis of 152 patients.
Cancer 10, 393 (1957)

208) Tricoire J.
La thermographie en plaque. Technique novelle d'utilisation des cristeaux liquides.
Presse med. 78, 2481 (1970)

209) Tricoire J.; Mariel L.; Amiel J.P.; Poirot G.; Lacour J.; Fajbisowicz S.
La thermographie en plaque de 300 malades atteintes d'affections variee du sein.
Presse med. 78, 2483 (1970)

210) UICC
Klassifizierung der malignen Tumoren und Allgemeine Regeln zur Anwendung des TNM-Systems.
Springer Verl. Berlin, Heidelberg, New York, 2. Auflage, Seite 51 (1976)

211) Van der Linde F.
Definition der Bevölkerungsgruppen mit hohem Risiko beim Mamma-Karzinom.
Schweiz. Med. Wschr. 107, 962 (1977)

212) Veraguth P.
La contribution de la radiotherapie dans le traitement loco-regional du cancer du sein.
Schweiz. Med. Wschr. 107, 997 (1977)

213) Verhaeghe M.
Aktueller Stand der Therapie des Mamma-Karzinoms.
Aktuelle Chir. 9, 77 (1974)

214) Veronesi U.; Costa A.; Grandi C.
Surgical treatment of primary breast cancer.
Schweiz. Med. Wschr. 107, 987 (1977)

215) Vessey M.P.; Doll R.; Sutton P.M.
Investigation of the possible relationship between oral contraceptives and benign and malignant breast desease.
Cancer 28, 1395 (1971)

216) Volk H.; Foley C.J.; Sanfilippo L.J.; Escher G.C.
Hormonal therapy in adjuvant breast cancer.
Cancer 17, 1073 (1964)

217) Vosschulte K.; Haas R.; Bernstein P.
Indikationsbreite und Leistungsgrenzen der Mammographie bei Mammatumoren.
Dtsch. Med. Wschr. 101, 480 (1976)

218) Wacker B.; Miles C.P.
Sex chromatin incidence and prognosis breast cancer.
Cancer 19, 1651 (1966)

219) Wagner W.; Bartel M.
Zur Prognose von histologisch seltenen Mamma-Karzinomen.
Langenbecks Arch. Chir. 340, 299 (1976)

220) Wallace I.W.J.; Champion H.R.
Axillary nodes in breast cancer.
Lancet 29, 217 (1972)

221) Wannenmacher M.; Castrup W.
Die Strahlenbehandlung des Mamma-Karzinoms.
In: Beiträge zur Mammachirurgie.
Marseille Verl., München, Seite 73 (1977)

222) Warter F.; Dale M.; Gros D.
Resultats de la radiotherapie radicale des cancers du sein.
Schweiz. Med. Wschr. 107, 1002 (1977)

223) Weishaar J.; Rummel W.D.; Kindermann G.
Die Milchgangsdarstellung mit wasserlöslichem Kontrastmittel bei sezernierender Mamma.
Fortschr. Röntgenstr. 112, 1 (1970)

224) Weishaar J.; Paterok E.M.; Müller A.; Willigeroth F.
Zur Mammographie mit einer Aufnahme.
Dtsch. Med. Wschr. 101, 1865 (1976)

225) Widow W.; Marx G.
Derzeitiger Stand der Diagnostik und Therapie des Mamma-Karzinoms.
Zbl. Chir. 97, 1633 (1972)

226) Wilson N.D.; Alberty R. E.
Bilateral carcinoma of the breast.
Amer. J. Surg. 126, 244 (1973)

227) Wittmann D.H.; Boje H.; Eckardt K.; Niebuhr D.
Zur prognostischen Bedeutung der Brustdrüsenpapillomatose.
In: Beiträge zur Mammachirurgie.
Marseille Verl., München, Seite 11 (1977)

228) Wolfe J.N.; Dooley R.P.; Herkins L.E.
Xeroradiography of the breast.
Cancer 28, 1569 (1971)

229) Wynder E.L.
Ernährung und Krebs.
Münch. Med. Wschr. 117, 1267 (1975)

230) Zajicek J.
Punktionszytologie zur Diagnostik des Mamma-Karzinoms.
Freiburger Chirurgengespräch 1974

231) Zenker R.; Schaudig A.
Das Mamma-Karzinom.
Münch. Med. Wschr. 118, 929 (1976)

232) Zinser H.K.
Mamma-Karzinom. Diagnose und Differentialdiagnose.
Thieme Verl., Stuttgart, Seite 13 (1972)

233) Zippel H.H.; Citoler P.
Häufigkeit des lokal begrenzten Wachstums von Mamma-Karzinomen.
Dtsch. Med. Wschr. 101, 484 (1976)

Lebenslauf

Am 30. 1. 1949 wurde ich als zweites Kind des Beamten Paul Grüter und seiner Ehefrau Margot Grüter, geborene Baader, in Rheydt geboren.

Nach dem Besuch einer katholischen Volksschule und eines neusprachlichen Gymnasiums legte ich 1967 meine Reifeprüfung ab. Zum Wintersemester 1967 trat ich das Studium der Medizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn an.

1974 bestand ich dort die ärztliche Prüfung.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich in der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn und im Krankenhaus Linz/Rhein.

Im Mai 1975 erhielt ich meine Approbation als Arzt.

Seit 1975 arbeite ich als chirurgischer Assistenzarzt im St. Marien Hospital in Bonn.